SYNTHESE UND ZNS-PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG DOPAMINANALOGER PIPERIDIN- UND PIPERAZIN-DERIVATE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
im
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Doris Fredrich
aus Berlin

Berlin 1976

SYNTHESE UND ZNS-PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG DOPAMINANALOGER PIPERIDIN- UND PIPERAZIN-DERIVATE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
im
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Doris Fredrich
aus Berlin

Berlin 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 7. September 1976

M E I N E N E L T E R N

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt. Für seine Unterstützung und fördernden Hinweise danke ich ihm sehr herzlich.

Die pharmakolgischen Untersuchungen wurden im Department für Neuropsychopharmakologie der Schering AG unter Leitung von Dr. W.Kehr durchgeführt, dem ich an dieser Stelle für seine stete Hilfsbereitschaft herzlichst danke. Mein Dank gilt ebenso Dr. G.Paschelke für die Überlassung der Screen - Befunde und der ständigen Bereitschaft, die damit verbundenen Probleme zu diskutieren. Ebenfalls möchte ich an dieser Stelle Dr. R.Schmiechen, Abt. Arzneimittelchemie, für die gute Zusammenarbeit herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Problemstellung 1

1.1. Physiologische Bedeutung von Dopamin im ZNS 1

1.2. Wirkungsweise von Dopaminanaloga im ZNS 3

1.3. Pharmakologische Aktivitäten von 4-Phenylpiperidinen 8

1.3.1. Analgetische Wirkung 8

1.3.2. Neuroleptische Wirkung 9

1.3.3. Sedierende Wirkung 10

1.3.4. Antidepressive Wirkung 10

1.3.5. Antiparkinson-Wirkung 11

1.3.6. Antidiarrhoische Wirkung 11

1.3.7. Sonstige Wirkungen 12

1.4. Problemstellung 13

2.Chemischer Teil 14

2.1. Auswahl der Ausgangsverbindungen 14

2.2. Substitution am heterocyclischen Stickstoff 15

2.2.1. Acylierung und anschließende Reduktion 16

2.2.1.1. Säureamidbildung 16

2.2.1.2. Säureimidbildung 29

2.2.1.3. Reduktion 30

2.2.2. Alkylierung 44

2.2.3. Ätherspaltung und Acetylierung 46

2.3. Synthese von 2-Azabicyclo[2.2.1.]heptanen 53

2.3.1. *exo*-3-Trichlormethyl-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan(**75**) 54

2.3.1.1. Wagner-Meerwein-Umlagerung von **75** 61

2.3.1.1.1. Umsetzung mit Schwefelsäure, Chlorwasserstoff bzw. Titantetrachlorid und Bromwasserstoff 61

2.3.1.1.2. Umsetzung mit Bortribromid 65

2.3.1.2. Reduktion und Hydrolyse von **74-75** 73

2.3.1.2.1. N-(*endo*-6-Dichlormethyl-*exo*-2-hydroxy-bicyclo[3.1.0.]hex-3-yl)-*endo*-p-toluolsulfonamid (**80**) 74

2.3.1.2.2. 3-(Dichlormethylen)-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**81**) 78
2.3.1.2.3. *exo*-3-Dichlormethyl-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**82**) 84
2.3.1.2.4. *exo*-3-Trichlormethyl-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]-heptan (**83**) 85
2.3.1.2.5. N-[1-(1,3-Cyclopentadienyl)-2,2,2-trichloräthyl]-2-p-toluolsulfonamid (**84**) 87
2.3.2. Herstellung von N-(3-Cyclopentenyl)-methyl-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-amin (**90**) und seine Bromierung 89
2.3.3. N-(2,2,2-Trichloräthyliden)-2,3-dimethoxyphenylacetamid (**97**) 95
2.3.4. 3,4-Dimethoxyphenylacetylisocyanat (**99**) 99

3. Pharmakologische Untersuchungen 101
3.1. Maus-Sreen auf Wirkung im Nervensystem 101
3.1.1. Material und Methode 101
3.1.2. Ergebnisse des Maus-Sreens 106
3.2. Biochemische Charakterisierung der Verbindungen **53, 64, 69** 114
3.2.1. Begründung der Auswahl und Ziel der Untersuchung 115
3.2.2. Material und Methode 116
3.2.3. Ergebnis der Wirkung von **64** auf die Akkumulation von DOPA, 5-HTP und die Konzentrationen von Tyrosin und Tryptophan im Gehirn der Ratte nach Gabe von NSD 1015 118
3.2.4. Ergebnis der Wirkung von **53** und **69** auf die Akkumulation von DOPA, 5-HTP und die Konzentrationen von 5-HIAA, Tyrosin und Tryptophan in Gehirnarealen von Ratten nach Gabe von NSD 1015 120

3.2.5. Zusammenfassung der biochemischen Untersuchungsergebnisse 125

4. Zusammenfassung 126

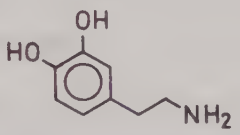
5. Experimenteller Teil 128

6. Literaturverzeichnis 175

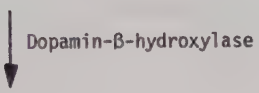
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

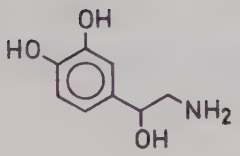
1.1. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG VON DOPAMIN IM ZENTRALNERVENSYSTEM

Dopamin (1) ist einerseits Precursor für die Noradrenalinsynthese (2), andrerseits stimuliert es spezifische periphere Dopaminrezeptoren[1] und hat in den Basalganglien der extrapyramidal-motorischen Gehirnzentren des ZNS Neurotransmitterfunktionen[2]. Im Corpus striatum, der sich aus Nucleus caudatus und Putamen zusammensetzt, bricht die Synthesekette beim Dopamin durch mangelnde Aktivität der Dopamin-β-hydroxylase ab.



1





2

Durch Histofluoreszenzmessung der Dopaminkonzentration in Gehirnarealen von Ratten fanden ANDÉN u.a.[3] von der Substantia nigra zum Corpus striatum führende Neurone, sogenannte nigro-

striale Neurone. Bei einem Mangel an Dopamin im extrapyramidal-motorischen System kommt es durch Überaktivität von Acetylcholin zu unkontrollierten motorischen Aktivitäten der Extremitäten. Man spricht dann vom Morbus Parkinson[4].

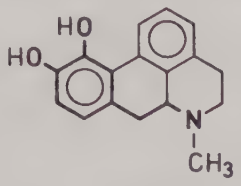
Größere Konzentrationen an Dopamin finden sich auch im Hypothalamus, wo es die Hormonsekretion[5] und die Konstanterhaltung der Körpertemperatur reguliert, und im Limbischen System[6]. Beiden Arealen schreibt man das Entstehen von Emotionen zu, und die Dopaminkonzentration spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der Schizophrenie[7]. In der Medulla oblongata steuert Dopamin die Auslösung des Brechreizes in den chemorezeptorischen Zellen[8].

Zusammenfassende Beschreibungen der zahlreichen biochemischen und pharmakologischen Untersuchungsergebnisse von Dopamin finden sich in der Literatur[9-12].

Die Existenz und das Aussehen von spezifischen Dopaminrezeptoren im ZNS wird diskutiert. Eine Zusammenfassung bis 1971 gibt darüber WOODRUFF[13].

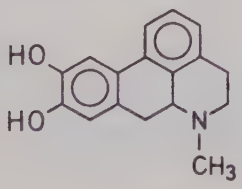
1.2. WIRKUNGSWEISE VON DOPAMINANALOGA IM ZENTRALNERVENSYSTEM

Im Apomorphin (**3**), das als cyclisches Dopaminanalogon betrachtet werden kann, befindet sich der Dihydroxyphenylteil in anti-Position zum Stickstoff[14]. Es greift agonistisch an den dopaminergen Rezeptoren der Säugetiere an[15,16]. Dabei verursacht es Zwangsnagen bei der Ratte und wirkt emetisch.

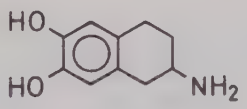


3

Dagegen ist das in der gauche-Konformation vorliegende Isoapomorphin (**4**) kaum wirksam[17]. Dennoch finden WOODRUFF u.a.[18] für das analoge 2-Amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**5**) in einigen Parametern starke dopaminerge Wirkung.

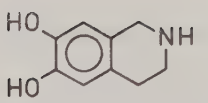


4

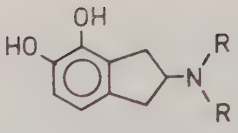


5

Sogar das 6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**6**)[19] und die 2-Indanamine (**7**)[20] zeigen noch dopaminerge Wirkung.



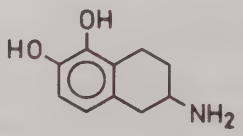
6



7

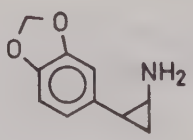
R = CH_3, H

Neuere Untersuchungen von CANNON[21] ergeben für das 2-Amino-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**8**), das der Konformation des Dihydroxyphenäthylaminteils im Apomorphin entspricht, dopaminagonistische Eigenschaften.

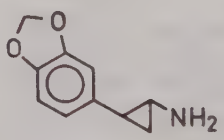


8

COSTALL u.a.[22] zeigen anhand der synthetisierten cis- und trans-2-(3,4-Methylendioxyphenyl)-cyclopropylamine (**9a**) und (**9b**) nur dopaminerge Aktivität für die trans-Konformation.



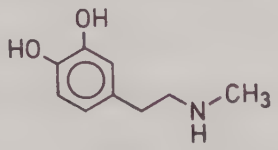
9a



9b

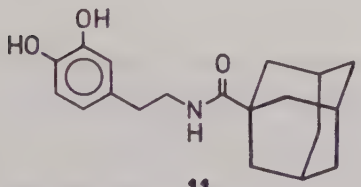
Offenkettige Dopaminderivate wurden durch Substitution am Stickstoff hergestellt. Dabei zeigte sich für das Monomethylderivat Epinin (**10**)[23] eine gleichstarke Wirkung wie für Dopamin. Bei

weiterer Methylierung bis zum quarternisierten Stickstoff bleibt der agonistische Effekt erhalten, wird aber schwächer[18].

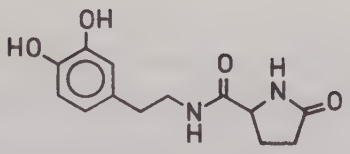


10

Auch Substanzen mit größeren Substituenten wie Äthyl- und Isopropylresten[13] sowie die acylierten Derivate **11**, **12** zeigen dopaminerge Wirkung[24,25].

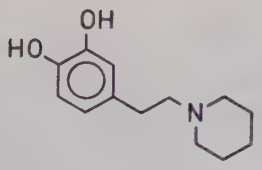


11

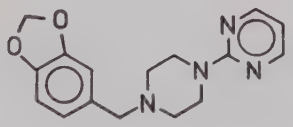


12

In Japan wurde eine Substanz patentiert[26], in der der Stickstoff im Piperidinring enthalten ist (**13**).



13

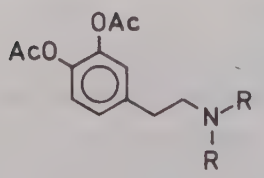


14

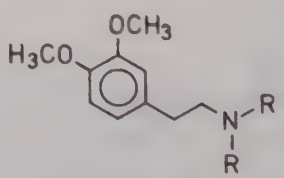
Überraschenderweise zeigt die gegenüber Dopamin um ein C-Atom in der Seitenkette verkürzte Verbindung **14** (Piribedil) starke Antiparkinsonwirkung[27].

Die bisher aufgeführten Substanzen können wie Dopamin selbst[9] die Blut-Hirn-Schranke[28] schwer passieren. Durch Einführung lipophiler Gruppen in ein Molekül kann der Eintritt in das Zentralnervensystem erleichtert werden. Die Diacetoxyderivate des Apomorphins[29] und des Epinins[23] zeigen peripher appliziert eine ebenso starke Wirkung wie die freien Dihydroxyverbindungen intrastriatal appliziert. Neuere Untersuchungen ergaben, daß die Ester in vivo hydrolysiert werden[30].

Es zeigte sich sogar, daß die acetylierten Verbindungen mit vollständiger Substitution am Stickstoff stärker wirksam waren als die mit einer freien Aminogruppe[23]. Die große Aktivität von 2-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-dimethylamin (**15**), die schwächere des Monomethyl- und die Unwirksamkeit des freien Amins läßt vermuten, daß sowohl O-Acetylierung als auch N-Alkylierung für den Übergang in das Zentralnervensystem nötig sind. Antagonistisch dagegen sind Dopaminderivate mit methylierten Hydroxygruppen **16**[31].



15



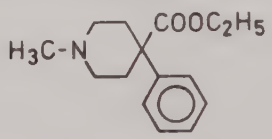
16

Innerhalb der Dopaminagonisten besteht also die Notwendigkeit für das Vorhandensein einer Dihydroxy- bzw. Diacetoxyphenylgruppe und in der Regel für eine Seitenkette von zwei C-Atomen. Weniger starr sind die strukturellen und konformationellen Anforderungen an die Aminogruppe.

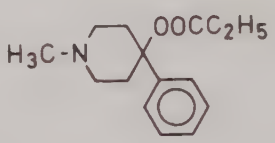
1.3. PHARMOKOLOGISCHE AKTIVITÄTEN VON 4-PHENYLPIPERIDINEN

1.3.1. Analgetische Wirkung

Das bekannteste Pharmakon dieser Wirkstoffklasse ist das starke Analgetikum Meperidin (17)[32]. Die Einführung verschiedener Substituenten in das Normeperidingerüst führte zu zahlreichen analgetisch wirksamen Verbindungen[33].



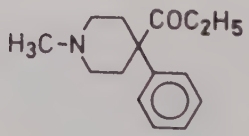
17



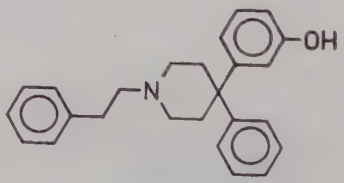
18

Ester von 4-Hydroxy-4-phenylpiperidinen **18** sind ebenfalls analgetisch wirksam[34] und in die Therapie eingeführt.

Ketobemidon (Cliradon®) (19)[35] hat in 4-Stellung am Piperidin eine Carbonylfunktion. Die analgetische Wirkung verschiedener homologer N-Alkylketobemidone wird diskutiert[36,37].



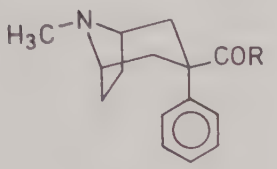
19



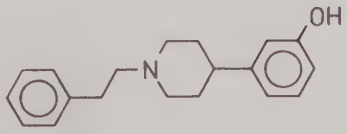
20

Neuerdings wurden das diphenylsubstituierte Derivat **20**[38], das

Tropananaloge **21**[39] des Meperidins und die in 4-Stellung einfach substituierte Verbindung **22**[40] getestet.

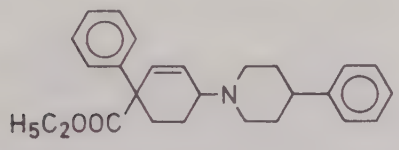


21

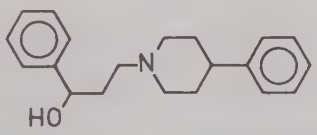


22

Schon neuroleptanalgetischen Wirkungscharakter sollen die Verbindungen **23**[41] und **24**[42] zeigen.



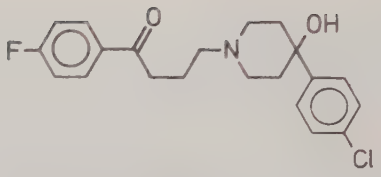
23



24

1.3.2. Neuroleptische Wirkung

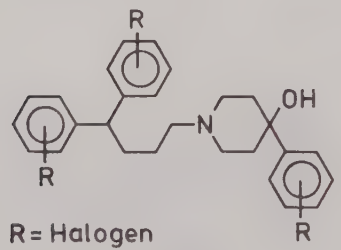
Die Einführung des Butyrophenonrestes und der Hydroxylgruppe in 4-Stellung des Piperidins führt zu rein neuroleptischer Wirkung. Das bekannteste Pharmakon dieser Reihe ist das Haloperidol (**25**)[43]. Eine große Zahl von ähnlichen Substanzen, in denen der Piperidinring zum Teil durch Tetrahydropyridin oder Piperazin ersetzt ist, wird von Janssen[44] aufgeführt.



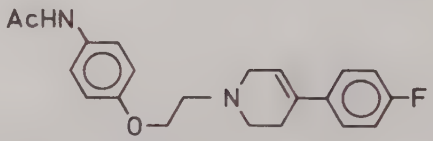
25

1.3.3. Sedierende Wirkung

Als Tranquilizer wurde Substanz 26 patentiert[45]. Sedativ wirkt die Substanz 27[46].



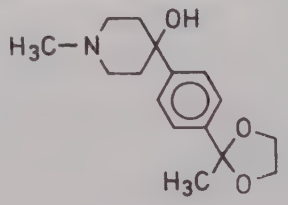
26



27

1.3.4. Antidepressive Wirkung

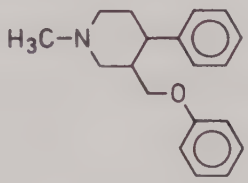
In dieser Wirkstoffklasse wurden in letzter Zeit viele Substanzen synthetisiert und patentiert z.B. 28[47].



28

1.3.5. Antiparkinson-Wirkung

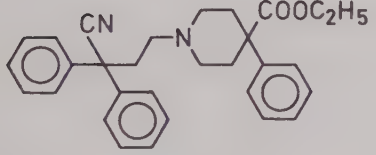
Antidepressiv mit vorwiegend Antiparkinson-Wirkung wirkt die Verbindung **29**[48].



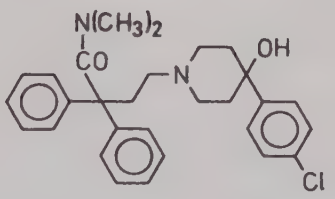
29

1.3.6. Antidiarrhoische Wirkung

Praktisch keine analgetische, aber stark antidiarrhoische Wirkung haben Reasec® (30)[49] und ähnliche Verbindungen, die statt der Äthoxycarbonylgruppe andere Substituenten haben[50]. Ebenfalls antidiarrhoisch ist die neuhergestellte Verbindung **31**[51].



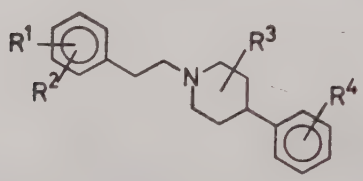
30



31

1.3.7. Sonstige Wirkungen

In Patentschriften[52-54] werden entzündungshemmende und blutdrucksenkende Eigenschaften für verschiedensubstituierte 4-Hydroxy-4-phenylpiperidine genannt. Neurosedative, hypotensive und antiemetische Wirkung wird verschiedenen substituierten 1-Phenäthyl-4-phenylpiperidinen **32** bzw. -4-phenyltetrahydropyridinen und -4-phenylpiperazinen zugesprochen[55-57].



$R^{1,2}$ = OCH_3, OAc, OH, NH_2

$R^{3,4}$ = CH_3, OCH_3, C_2H_5, Cl, H

32

1.4. PROBLEMSTELLUNG

Nach der vorstehenden Zusammenstellung der wichtigsten und neuesten 4-Phenylpiperidine zeigt es sich, daß diese recht verschiedenartige pharmakologische Aktivitäten aufweisen, dabei jedoch vorwiegend im Zentralnervensystem angreifen. Die Substitution am Stickstoff und in 4-Stellung des Piperidins spielt dabei eine nicht unerhebliche Rolle.

Die strukturellen Anforderungen für dopaminagonistische Wirkung liegen im Dihydroxyphenäthylaminteil, während die Anwesenheit einer 4-Phenylgruppierung das Eindringen von Substanzen ins Zentralnervensystem zu begünstigen scheint.

Die vorliegende Arbeit soll zur Kenntnis der chemischen Struktur und pharmakologischen Wirkung von 3,4-Dihydroxyphenäthyl-4-phenylpiperidinen beitragen.

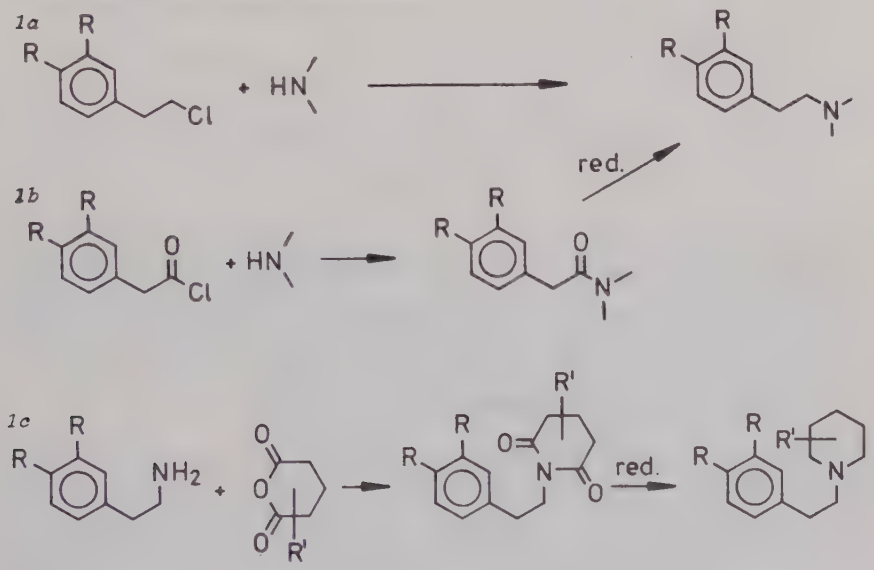
2. CHEMISCHER TEIL

2.1. AUSWAHL DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

Analog der Struktur des Dopamins sollten 3,4-Dimethoxy- und 3,4-Diacetoxyphenäthylaminderivate verschiedener Piperidine synthetisiert werden. Ausgehend vom unsubstituierten Piperidin, sollten vor allem aromatisch substituierte Piperidine eingesetzt werden. Es wurden Piperidine mit ankondensiertem Aromaten, mit einem Phenylrest in 3-Stellung und besonders in 4-Stellung zum Piperidinstickstoff ausgewählt, wobei der Einfluß weiterer 4-Alkylsubstituenten untersucht werden sollte. Ferner war geplant, ein 4-Benzylpiperidin, das stickstoffhomologe 4-Phenylpiperazin und als nichtaromatisch substituierte Verbindung das 4-Piperidinopiperidin einzusetzen. Um die Beweglichkeit des Piperidinringes einzuschränken, sollte ein 4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinderivat, und um den Abstand vom Stickstoff zum Aromaten völlig zu fixieren, ein 2-Azabicyclo[2.2.1]heptanderivat hergestellt werden. Der Einfluß der Dimethoxy- bzw. Diacetoxysubstituenten sollte durch die Synthese einer am Aromaten unsubstituierten und einer p-chlorsubstituierten Verbindung untersucht werden.

2.2. SUBSTITUTION AM HETEROCYCLISCHEN STICKSTOFF

Die Darstellung von 1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-, Phenäthyl- und p-Chlorphenäthyl- substituierten Piperidin-, Piperazin- und Tetrahydroisochinolinderivaten kann direkt durch Alkylierung der Amine mit den entsprechenden Phenäthylhalogeniden (*Schema 1a*) oder durch Acylierung der Amine mit den Säurehalogeniden und anschließende Reduktion der Säureamide erfolgen (*Schema 1b*). Piperidinderivate können ferner durch Umsetzung von Glutarsäureanhydridderivaten mit den entsprechenden Phenäthylaminderivaten und anschließende Reduktion der Säureimide erhalten werden (*Schema 1c*).



Schema 1

Da es interessant erschien, auch die Säureamidderivate pharmakologisch zu untersuchen, wurde nach *Schema 1b* verfahren. War dies wegen schwer zu erlangender Ausgangssubstanzen nicht möglich, fanden die anderen Methoden Anwendung.

2.2.1. Acylierung und anschließende Reduktion zum Amin

2.2.1.1. Säureamidbildung

Säureamide werden durch Erhitzen der basischen Verbindung mit den entsprechenden Säurechloriden hergestellt[58]. Durch Umsetzung verschiedener Piperidin-, Piperazin- und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid erhielt ich die Verbindungen **33** - **42**, mit Phenylacetylchlorid Verbindung **43** und mit p-Chlorphenylacetylchlorid Verbindung **44** (*Tabelle 1*). Die Reaktion wurde in siedendem Benzol unter Zusatz von Natriumcarbonat durchgeführt.

Als Strukturbeweise dienten die Elementaranalyse, die ^{1}H-NMR-, IR- und MS-Spektren. Die charakteristischen IR-Amidbanden sind in der *Tabelle 1* aufgeführt. In den *Tabellen 2 und 3* sind die ^{1}H-NMR-Daten der Säureamide **33** - **44** angegeben.

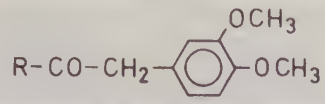
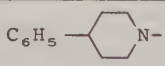
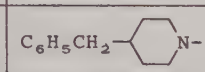
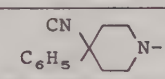
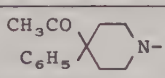
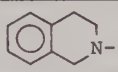
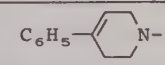
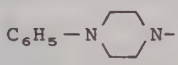
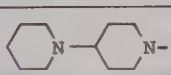
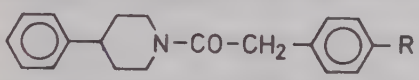
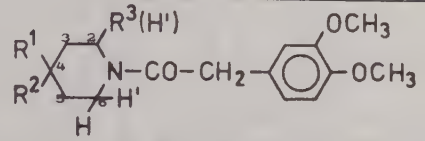
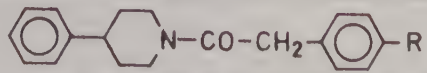
					
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	IR-Amidbande (cm^{-1})	Fp./Kp. (^{o}C)
33		$C_{15}H_{21}NO_3$	263	1615 $CHCl_3$	160 (0.01 Torr)
34		$C_{16}H_{23}NO_3$	277	1610 $CHCl_3$	170 (0.01 Torr)
35		$C_{21}H_{25}NO_3$	339	1620 $CHCl_3$	120
36		$C_{22}H_{27}NO_3$	353	1610 KBr 1625 s	195 (0.01 Torr)
37		$C_{21}H_{23}NO_3$	364	1630 KBr 1640 s	114
38		$C_{23}H_{27}NO_4$	381	1625 KBr	102
39		$C_{19}H_{21}NO_3$	311	1620 $CHCl_3$	190 (0.01 Torr)
40		$C_{21}H_{23}NO_3$	337	1620 $CHCl_3$	101
41		$C_{20}H_{24}N_2O_3$	340	1620 KBr	102
42		$C_{20}H_{30}N_2O_3$	346	1625 KBr	83
					
43	R = H	$C_{19}H_{21}NO$	279	1630 KBr	66
44	R = Cl	$C_{19}H_{20}ClNO$	313	1615 KBr	110

Tabelle 1: Säureamide **33 - 44**

Tabelle 2: ^{1}H-NMR-Daten von **33 - 38 u. 43 - 44**



Nr.	R	2-H	6-H	2-H', 6-H'	4-H	3-H, 5-H	R	-CO-CH_2-	Ar	-OCH_3
33	$R^{1,2,3}$ = H	4.0 - 3.2 m (4) br			1.8 - 1.1 m (6) br		-	3.65 s (2)	6.78 m (3)	3.85 s (6)
34	$R^{1,2}$ = H R^3 = CH_3	5.1 - 3.3 m (2) br		3.3 - 2.4 m (1) br	1.9 - 1.3 m (6) br		1.1 d (3) 6 Hz	3.65 s (2)	6.75 m (3)	3.82 s (6)
35	R^1 = C_6H_5 $R^{2,3}$ = H	5.1-4.5 m (1) br	4.4-3.8 m (1) br	3.5 - 2.3 m (3) br		2.2-1.0 m (4) br	6.9-7.4 m (5)	3.70 s (2)	6.78 m (3)	3.85 s (6)
36	R^1 = $C_6H_5CH_2$ $R^{2,3}$ = H	4.8-4.3 m (1) br	4.2-3.6 m (1) br	3.2 - 2.2 m (2) br	2.0 - 0.6 m (5) br		Ar 7.16 m (5) CH_2 2.5 m (2)	3.63 s (2)	6.78 m (3)	3.83 s (6)
37	R^1 = C_6H_5 R^2 = CN, R^3= H	5.2-4.5 m (1) br	4.5-3.7 m (1) br	3.6 - 2.7 m (2) br	"	2.4-1.2 m (4) br	7.38 m (5)	3.63 s (2)	6.85 m (3)	3.84 s (6)
38	R^1 = C_6H_5 R^2 = Ac, R^3= H	4.5 - 3.8 m (2) br		3.8 - 3.0 m (2) br	"	2.7-1.5 m (4) br	Ar 7.33 m (5) CH_3 1.85 s (3)	3.68 s (2)	6.82 m (3)	3.86 s (6)



43	R = H	5.1-4.3 m (1) br	4.3-3.8 m (1) br	3.3 - 2.3 m (3) br		2.1-1.0 m (4) br	7.0-7.5 m (5)	3.80 s (2)	7.0-7.5 m (5)	-
44	R = Cl	5.0-4.4 m (1) br	4.3-3.6 m (1) br	3.4 - 2.2 m (3) br		2.1-1.0 m (4) br	6.9-7.4 m (5)	3.70 s (2)	6.9-7.4 m (5)	-

Am Beispiel des ^{1}H-NMR-Spektrums der Verbindung **35** sei die Zuordnung der Protonen zu den Resonanzsignalen erörtert.

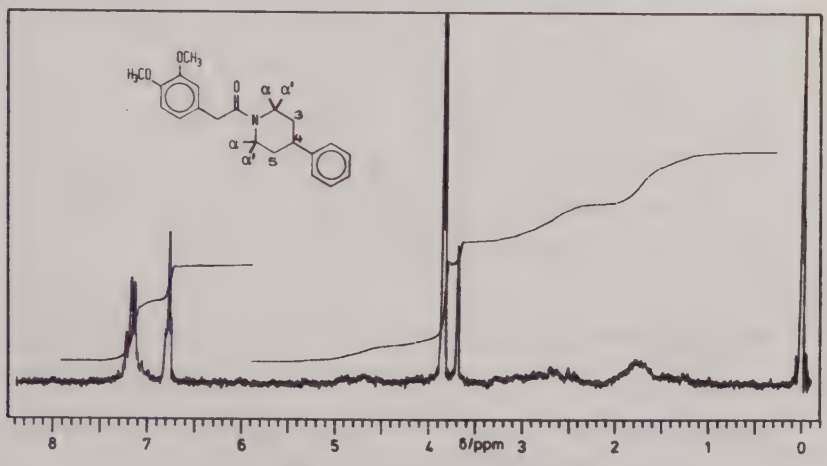


Abbildung 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von **35** in $CDCl_3$, 60 MHz

Dem Signal bei 7.0 - 7.4 ppm entsprechen die fünf aromatischen Protonen des Phenylrings am Piperidin. Bei 6.82 ppm erscheinen die restlichen drei aromatischen Protonen nahezu als Singulett. Als sehr breite Signale erscheinen bei 4.5 - 5.1 ppm bzw. 3.8 - 4.4 ppm die zwei zum Stickstoff α-ständigen Protonen. Der Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe erklärt ihre Lage bei so tiefem Feld. Die α'-ständigen Protonen erscheinen bei höherem Feld in dem Bereich zwischen 2.3 - 3.5 ppm, wo ebenfalls das Proton am aromatisch substituierten C-4-Atom erscheint. Der breiten Signalgruppe zwischen 1.0 - 2.2 ppm sind die vier Protonen am C-3 und C-5 zuzuordnen. Als Singulett werden bei 3.85 ppm die sechs Protonen der aromatischen Methoxygruppen regi-

striert und bei 3.75 ppm die zwei Methylenprotonen der Seitenkette. WEITKAMP und KORTE[59] berichten über die Kernresonanzuntersuchungen von Piperidinen und geben bei 1-Phenylacetylpiperidin für die vier α-ständigen Protonen eine Signalgruppe mit der chemischen Verschiebung von 3.34 ppm an. Für das in 4-Stellung unsubstituierte 1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-piperidin (**33**) fanden wir für die α-ständigen Protonen ebenfalls nur eine Signalgruppe mit einer chemischen Verschiebung von 3.3 - 4.0 ppm, deren Integral vier Protonen entspricht.

Den Verbindungen **39** - **42** liegt kein gesättigter Piperidinring zugrunde, so daß die Kernresonanzspektren sich von den oben aufgeführten stärker unterscheiden und deshalb gesondert in der *Tabelle 3* aufgeführt und erläutert werden sollen.

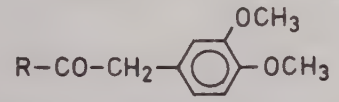
Der Substanz **39** liegt ein 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinring zugrunde, in dem die Protonen am C-1 ein stark angespaltenes Signal bei 4.7 ppm liefern. Die Resonanzen der Protonen am C-3 erscheinen zwischen 3.5 - 4.1 ppm, überlagert vom Signal der Protonen der aromatischen Methoxygruppen bei 3.85 ppm (Singulett) und dem Singulett der Protonen der Methylengruppe der Seitenkette bei 3.77 ppm. Zwischen 2.6 - 3.0 ppm erscheinen die zwei Protonen am C-4. Der massenspektrometrische Abbau der Verbindung **39** erfolgt analog den von BALWIN u.a.[60] für 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin formulierten Mechanismen (Abbau siehe *Schema 2* und *Tabelle 4*).

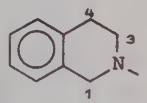
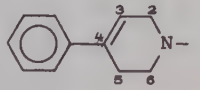
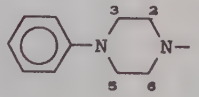
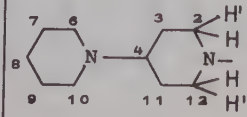
Das 1,2,5,6-Tetrahydropyridinderivat **40** zeigt bei 6.50 ppm ein breites Signal, das dem olefinischen Proton zugeordnet werden muß. Die Protonen am C-2 liefern ein breites Signal bei 4.23 ppm und die am C-6 ein breites Signal bei 3.5 - 4.0 ppm, wo es eine Überlagerung durch die Signale der Methoxygruppen bei 3.87 ppm (Singulett) und der Methylengruppe bei 3.75 ppm (Singulett) gibt. Bei höchstem Feld erscheinen die Signale der Protonen am C-5 bei 2.5 ppm.

Im Piperazinderivat **41** erscheinen nur zwei breite Signalgruppen[61)] der vier Protonen der Methylengruppen am Amidstickstoff bei 3.4 - 4.0 ppm und der vier Protonen am aromatisch substituierten Stickstoff bei 2.9 - 3.3 ppm. Die Protonen der Methoxygruppen werden bei 3.9 ppm als Singulett registriert. Ebenfalls als Singulett erscheinen die Methylenprotonen der Seitenkette bei 3.76 ppm.

Die nicht aromatisch substituierte Substanz **42** liefert ähnliche Signale wie **36**, überlagert von den Signalgruppen des zweiten Piperidinringes. So erscheinen bei 4.3 - 4.9 ppm und bei 3.6 - 4.3 ppm zwei breite Signale für die zwei α-Protonen. Zwischen 2.1 - 3.3 ppm liegen sieben Protonen, davon zwei α'-ständige, das Proton am C-4 und die vier α-ständigen Protonen zum Stickstoff des zweiten Piperidinringes (C-6 und C-10). Das Integral der Signale bei 1.0 - 2.0 ppm zeigt zehn Protonen an, die den vier Protonen am C-3 und C-11 und den sechs Protonen am C-7, C-8 und C-9 entsprechen.

Tabelle 3: ^{1}NMR-Daten von **39 - 42**



Nr.	R	Protonen am				$-CO-CH_2-$	Ar	$-OCH_3$
		C-1	C-3	C-4	Ar			
39		4.6-4.8 m (2) br	3.5-4.1 m (2) br	2.5-3.0 m (2) br	7.15 m(4)	3.73 s(2)	6.80 m(3)	3.85 s(6)
		C-2	C-3	C-5	C-6			
40		4.23 m(2)br	6.15 m(1)br	2.50 m(2)br	3.5-4.0 m(2)br	7.35 m(5)	3.75 s(2)	6.85 m(3)	3.87 s(6)
		C-2,C-6		C-3,C-5				
41		4.0 - 3.5 m(4)br		3.3 - 2.9 m(4)br		6.8-7.5 m(5)	3.76 s(2)	6.83 m(3)	3.90 s(6)
		C-2'	C-2,C-4,C-6	C-3,C-7,C-8,				
42		4.3-4.9 m(1)br C-12' 3.6-4.3 m(1)br	C-10,C-12 2.1-3.3 m(7)br	C-9,C-11 1.0-2.0 m(10)br	-	3.67 s(2)	6.77 m(3)	3.85 s(6)

Die Massenspektren der Verbindungen **33** - **44** weisen die aufgrund der Molekülstruktur zu erwartenden Ionen auf. In der *Tabelle 4* sind die relativen Intensitäten der wichtigsten Molekülfragmente zusammengestellt. Exemplarisch sei hier der Abbau der Verbindung **35** diskutiert, der im *Schema 2* dargestellt ist. Oniumspaltung zum Amidteil der Verbindung liefert einen Peak bei *m/e* 188 (Abbauweg A 1). Dieser Abbau erfolgt bei allen Verbindungen, liefert aber Fragmente von sehr unterschiedlichen Intensitäten, so bei den Substanzen **33**, **34**, **35**, **43**, **44** den Basispeak. Im allgemeinen wird bei Piperidinamiden bevorzugt die Amidbindung gespalten und das betreffende O-haltige Bruchstück als Basispeak registriert[62], welches hier nur mit relativen Intensitäten < 1 % zu finden ist. Für Phenylessigsäurepiperidid aber beschreiben SCHWARZ und BOHLMANN[63] ebenfalls eine Fragmentierung analog A 1. Abbauweg A 2 zeigt die folgende Abspaltung von CO zu einem um 28 u† verminderten Ion bei *m/e* 160, wie durch den metastabilen Peak bei 136.1 (ber. 136.17) bestätigt wird. Aus dem Ion bei *m/e* 160 kann durch eine Retro-Diels-Alder-Spaltung (im folgenden als RDA bezeichnet) das stickstoffhaltige Fragment mit *m/e* 56 entstehen (Abbauweg A 3), das bei allen Verbindungen, außer bei dem 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivat **39**, zu finden ist. Der Abbauweg A 4 erfolgt bei allen Verbindungen analog und führt zu den entsprechenden Ionen, hier *m/e* 145. Diese Fragmente entstehen durch Spaltung der C-N-Bindung im Ring und β-H-Wanderung, was DUFFIELD und DJERASSI[64] entsprechend für 1-Ace-

† 1 u = $\frac{1}{12}$ $^{12}C^{0}$ ≈ 1.66 . 10^{-27} kg (Lit. z.B. OMS **2**, 253 (1969))

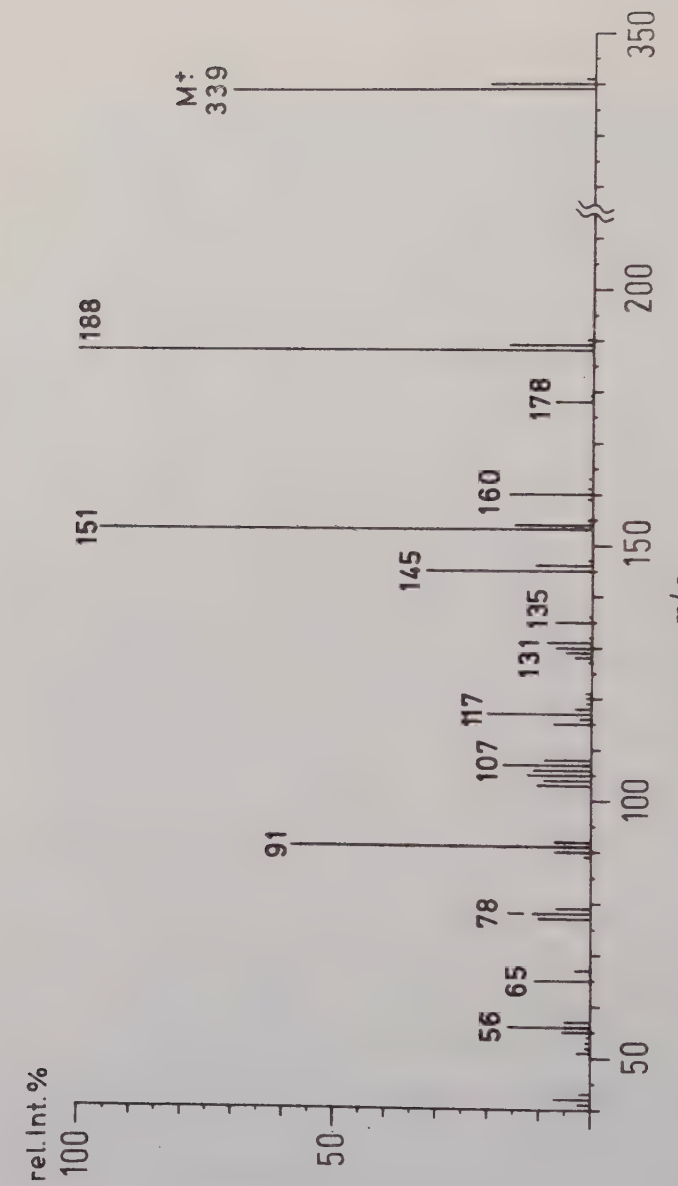
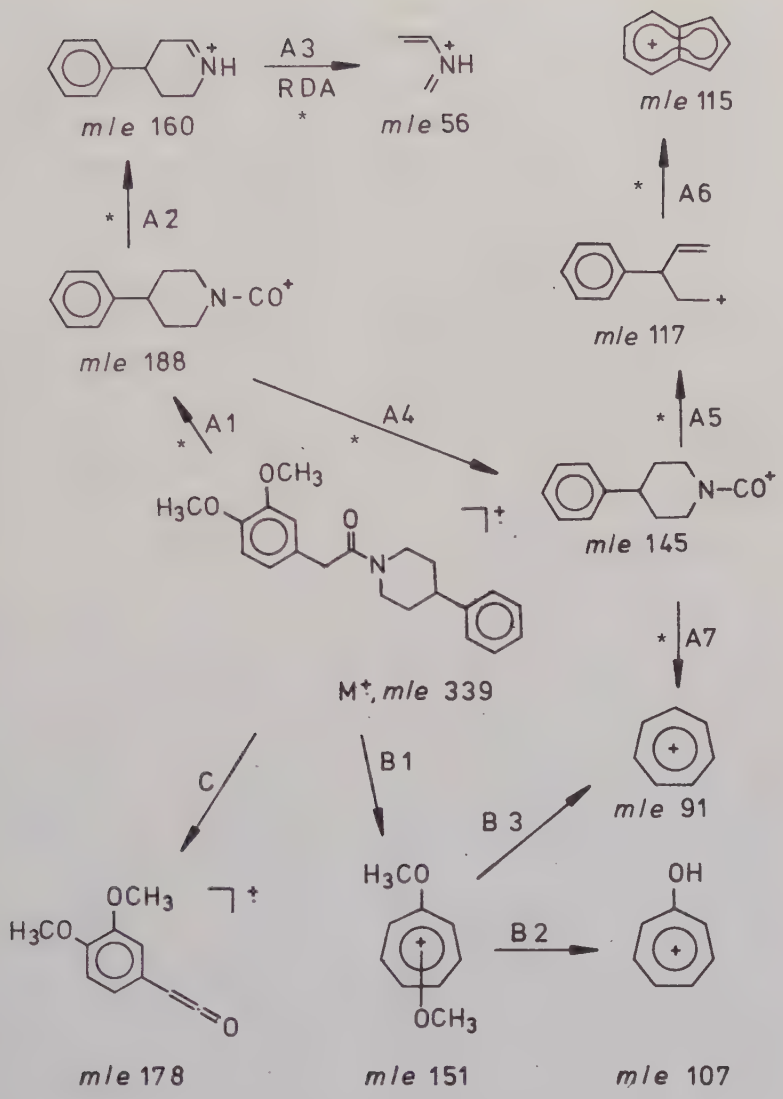


Abbildung 2: MS-Spektrum von **35**



Schema 2: Massenspektrometrischer Abbau von **35**

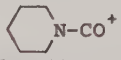
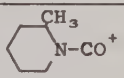
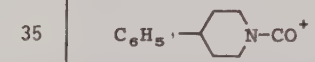
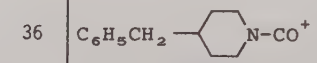
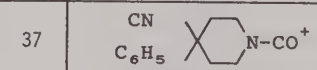
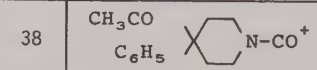
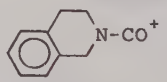
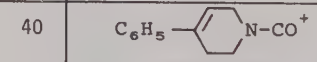
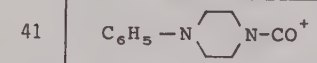
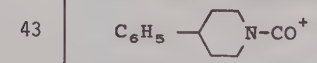
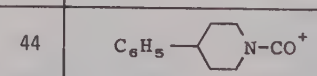
Abbau Nr.	A 1 I O N	m/e	I	A 2 (-CO) m/e	A 2 (-CO) I	A 3 (RDA) m/e
33		112	100	84	9	5
34		126	100	98	12	7
35		188	100	160	16	16
36		202	63	174	8	6
37		213	20	185	2	8
38		230	22	202	6	13
39		160	53	132	16	-
40		186	5	158	32	5
41		189	17	161	25	41
42		195	1	167	17	5
43		188	100	160	15	7
44		188	100	160	16	8

Tabelle 4: MS - Fragmente (*m/e*) von **33 - 44** und ihre relativen Intensitäten (*I* in %)

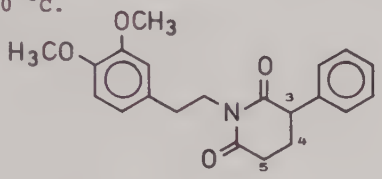
Abbau Nr.	A 4 (-HNCO) m/e	I	A 5 m/e	I	B 1 m/e 151	B 2 m/e 107	B 3 m/e 91	C m/e 178
33	69	50	41	14	90	16	6	9
34	83	20	55	37	37	9	4	9
35	145	42	117	20	96	17	58	7
36	159	5	131	9	69	14	100	6
37	170 143	4 7	142 115	3 6	100	10	9	6
38	187 143	15 8	159 115	3 7	100	18	18	15
39	117	21	-		100	21	13	29
40	143	15	115	21	100	22	23	13
41	146	4	118	7	66	10	14	10
42	152	4	124*	100	23	6	3	32
43	145	35	117	15	-	-	60	-
44	145	32	117	19	-	-	50	-

*aus dem Molpeak

tylpyrrolidin formulierten, so daß HNCO abspalten wird. Bei Verbindung **37** erfolgt dieser Abbau auch nach Abspaltung von HCN und bei Verbindung **38** nach Abspaltung von Keten bzw. Acetaldehyd. Aus dem Ion *m/e* 145 entsteht durch Abspaltung von Äthylen ein um 28 u vermindertes Ion, das bei *m/e* 117 registriert wird (Abbauweg A 5) und sich durch die Abspaltung von Wasserstoff zum Ion bei *m/e* 115 stabilisiert (Abbauweg A 6)[65], was durch die Existenz des metastabilen Peaks bei 113.0 (ber. 113.03) gesichert erscheint. Lediglich bei Verbindung **42** kommt das Abbauweg A 5 entsprechende Ion auf andere Weise zustande. Es stellt den Basispeak für diese Verbindung dar und wird aus dem Molekülion entstanden sein, da der hierfür entsprechende metastabile Peak gefunden wurde. Eine Spaltung der Säureamidbindung unter gleichzeitiger H-Wanderung und Verbleib der positiven Ladung beim Dimethoxyphenylketen ergibt ein Fragment bei *m/e* 178 (Abbauweg C). Mit großer relativer Intensität wird bei allen Dimethoxyphenylderivaten das Dimethoxytropyliumion bei *m/e* 151 registriert (Abbauweg B1). Aus diesem entsteht einerseits der Peak bei *m/e* 107 und andererseits durch Abspaltung von zwei Formaldehydmolekülen der Peak *m/e* 91, der in üblicher Weise zum Fragment bei *m/e* 65 abgebaut wird (Abbauweg B 2 und B 3). Das Tropyliumion bei *m/e* 91 entsteht auch aus dem Phenylpiperidinteil der Verbindung, so wird für den Übergang *m/e* 145 → *m/e* 91 ein metastabiler Peak bei *m/e* 57.2 (ber. 57.11)(Abbauweg A 7) gefunden. Bei den in 4-Stellung am Piperidin unsubstituierten Verbindungen sind die relativen Intensitäten des Ions *m/e* 91 dementsprechend wesentlich geringer.

2.2.1.2. Säureimidbildung

Zur Darstellung von 1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-phenylpiperidin wurde von 3-Phenylglutarsäureanhydrid ausgegangen (siehe *Schema 1c*). Dieses wurde nach einer allgemein anwendbaren Methode[66] mit 3,4-Dimethoxyphenäthylamin in Xylol am Rückfluß erhitzt und ergab das Säureimid **45** nach Abdestillieren des Xylols im Vakuum und zweistündigem Erhitzen des Rückstandes im Ölbad auf 200 °C.



45

Im IR-Spektrum der Verbindung **45** sind die für Imide typischen IR-Banden[67] bei 1710 und 1660 cm^{-1} zu sehen. Die Abbauten im Massenspektrum bestehen zum größten Teil aus nichtstickstoffhaltigen Bruchstücken. Die analog dem Abbau von N-alkylsubstituiertem Succinimid[68] zu erwartenden stickstoffhaltigen Ionen werden nur mit relativen Intensitäten < 1 % registriert. Der Basispeak der Verbindung **45** wird durch das Ion *m/e* 164 gebildet, das durch Abspaltung von Phenylglutarimid und Verbleib der positiven Ladung am 3,4-Dimethoxystyrol entstanden ist. Die Entstehung des Fragmentes bei *m/e* 164 aus dem Molekülion wird durch die Existenz des metastabilen Peaks bei *m/e* 76.2 (ber. 76.19) gesichert.

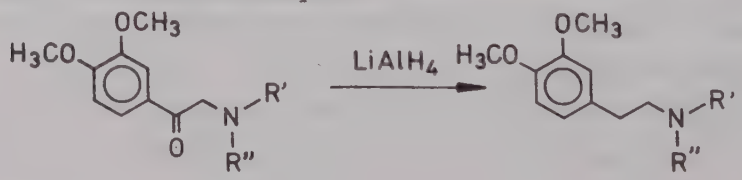
Im ^{1}H-NMR-Spektrum stimmen die chemischen Verschiebungen der fünf alicyclischen Protonen mit den für 3-Phenylglutarimid angegebenen [69] überein, überdeckt von den Signalen der Protonen der Seitenkette und den aromatischen Methoxygruppen (*Tabelle 5*).

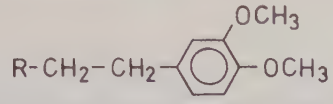
Nr.	Protonen am C-4	C-5 und C-8	C-3 und C-7	$-OCH_3$	Ar	3-Phenyl
45	1.9 - 2.4 m (2)	2.55 - 3.11 m (4)	3.65 - 4.35 m (3)	3.9 s (6)	6.85 s (3)	7.0 - 7.5 m (5)

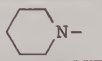
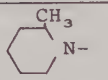
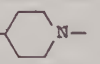
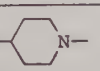
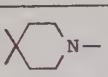
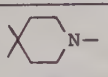
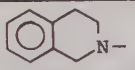
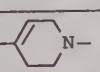
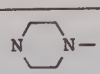
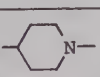
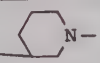
Tabelle 5: chemische Verschiebungen der Protonen von **45**

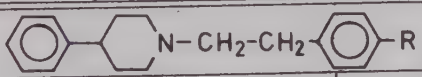
2.2.1.3. Reduktion

Die Säureamide **33** - **44** und das Säureimid **45** wurden je nach Löslichkeit in trockenem Äther oder Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid zu den in der *Tabelle 6* aufgeführten Aminen **46** - **58** reduziert. Die Cyanogruppe der Verbindung **37** wurde dabei gleichzeitig zur Aminomethylgruppe der Verbindung **50** und die Carbonylgruppe des 4-Acetylderivates **38** zur sekundären Alkoholgruppe der Verbindung **51** reduziert. Die Reaktionszeit betrug in der Regel 10 h bei Siedehitze und großem Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid.





Nr.	R	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	Fp. (°C)
46		$C_{15}H_{23}NO_2$	249	5
47		$C_{16}H_{25}NO_2$	263	55
48		$C_{21}H_{27}NO_2$	325	103*
49		$C_{22}H_{29}NO_2$	339	52
50		$C_{22}H_{30}N_2O_2$	354	82
51		$C_{23}H_{31}NO_3$	369	116
52		$C_{19}H_{23}NO_2$	297	79
53		$C_{21}H_{25}NO_2$	323	114*
54		$C_{20}H_{26}N_2O_2$	326	96
55		$C_{20}H_{32}N_2O_2$	332	82
56		$C_{21}H_{27}NO_2$	325	176 HCl-Salz



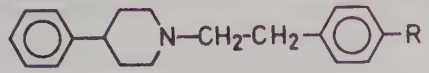
57	R = H	$C_{19}H_{23}N$	265	70
58	R = Cl	$C_{19}H_{22}ClN$	299	77

*Lit[55,56] HCl-Salz von **48** Fp. 256-258°, von **53** Fp. 232-233°

Tabelle 6: Amine **46 - 58**

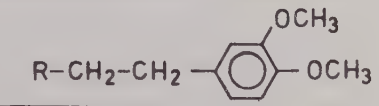
Nr.	R	R^1	R^2 (3)	4-H	5-H	3-H	2-H	6-H	-N-CH_2-	-CH_2-Ar	Ar	-OCH_3
46	$R^{1,2,3}$ = H	-	-	1.9-1.2 m (6)			3.2 - 2.2 m (8)				6.74 m (3)	3.83 s (6)
47	$R^{1,2}$ = H R^3 = CH_3	-	1.1 d (3) 6 Hz	1.9-1.0 m (6)			3,3 - 2.1 m (7)				6.75 m (3)	3,87 s (6)
48	R^1 = C_6H_5 $R^{2,3}$ = H	7.26 m (5)	-	2.3 - 1.6 m (4)			3.3 - 2.3 m (9)				6,78 m (3)	3,87 s (6)
49	R^1 = $C_6H_5CH_2$ $R^{2,3}$ = H	7.20 m (5)	-	1.8-1.0 m (5)			3,3 - 1.8 m (8) + $C_6H_5CH_2$ m (2)				6.73 m (3)	3,83 s (6)
50	R^1 = C_6H_5 R^2= CH_2NH_2, R^3=H	7.32 m (5)	CH_2 2.78 s (2) NH_2 1.07 br (2)	-	3.0 - 1,6 m (12)						6,73 m (3)	3,85 s (6)
51	R^1=C_6H_5, R^3=H R^2=CHOH-CH_3	7.33 m (5)	CH 3.68 q (1) 6Hz CH_3 0.94 d (3) 6Hz OH 1.57 s (1)	-	3.0 - 1.8 m (12)						6.72 m (3)	3.82 s (6)
59	R^1=C_6H_5, R^3=H R^2=CH_2-NHAc	7.32 m (5)	CH_2 3.47 d (2) 6Hz NH 5.06 br (1) CH_3 1,85 s (3)	-	3.0 - 1.8 m (12)						6.72 m (3)	3.83 s (6)

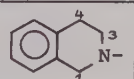
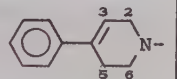
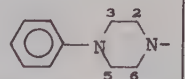
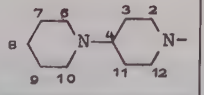
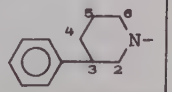
Tabelle 7: ^{1}H-NMR-Daten von **46 - 51** und **57 - 61**

60*	$R^1=C_6H_5$ $R^2=CN$, $R^3=H$	7.32 m (5)	-	-	3.5 - 1.9 m (8)	2.75 s (4)	6.77 m (3)	3.86 s (6)
61*	$R^1=C_6H_5$ $R^2=Ac$, $R^3=H$	7.32 m (5)	CH_3 1.94 s (3)	-	3.1 - 2.0 m (12)		6.78 m (3)	3.87 s (6)
								
57	R = H	7.25 m (5)	-		3.4 - 1.5 m (13)		7.25 m (3)	-
58	R = Cl	7.23 m (5)	-		3.3 - 1.5 m (13)		7.25 m (3)	-

* Synthese Kapitel 2.2.2.

Tabelle 8: ^{1}H-NMR-Daten von **52 - 56**



Nr.	R	Protonen am				$-\dot{N}-CH_2-CH_2-Ar$	Ar	$-OCH_3$
		C-1	C-3 C-4		Ar			
52		3.73 2(2)	2.88 s(4)		7.10 m(5)	2.82 2(4)	6.80 m(3)	3.87 s(6)
		C-2	C-3	C-5 C-6				
53		3.2-3.5 m(2)	6.15 m(1)	2.5-3.2 m(4)	7.35 m(5)	2.80 s(4)	6.82 m(3)	3.90 s(6)
		C-3 C-5		C-2 C-6				
54		3.1 - 3.5 m(4)		2.5 - 3.0 m(4)	6.7-7.5 m(5)	2.5-3.0 m(4)	6.82 m(3)	3.90 s(6)
		C-3,C-7,C-8,C-9, C-11		C-2,C-4,C-6 C-10,C-12				
55		1.3 - 3.5 m(10)		1.9 - 3.3 m(9)	-	1.9-3.3 m(4)	6.77 m(3)	3.85 s(6)
		C-2, C-3, C-4, C-5, C-6						
56		1.2 - 3.3 m(9)			7.28 m(5)	2.2-3.3 m(4)	6.78 m(3)	3.87 s(6)

Der Strukturbeweis für die gebildeten Amine erfolgte durch Elementaranalyse und auf spektroskopischem Weg. Das Fehlen der Säureamidbanden in den IR-Spektren bewies die vollständige Reduktion der Amide. Die ^{1}H-NMR-Spektren und die MS-Spektren stützen weiterhin die Struktur der Amine **46** bis **58***. Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten der Amine **46 - 51** und **57 - 58** sind in der *Tabelle 7* und der Amine **52 - 56** in der *Tabelle 8* zusammengefaßt. Das Signal der aromatischen Methoxygruppen ist in einigen Fällen leicht angespalten, wird aber weiterhin als Singulett bezeichnet, da der Unterschied in der chemischen Verschiebung sehr gering ist.

---

* Die Verbindungen **48**, **53** und **54** sind zwar bereits beschrieben[55-57], aber genaue pharmakologische Daten wurden nicht angegeben. Da ferner ihre Herstellung nicht über die Synthese der Säureamide erfolgte und es bisher keine spektroskopischen Untersuchungsergebnisse über diese Verbindungen gibt, wurden sie in die Untersuchungsreihe aufgenommen.

Als Beispiel sei das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung **50** erläutert.

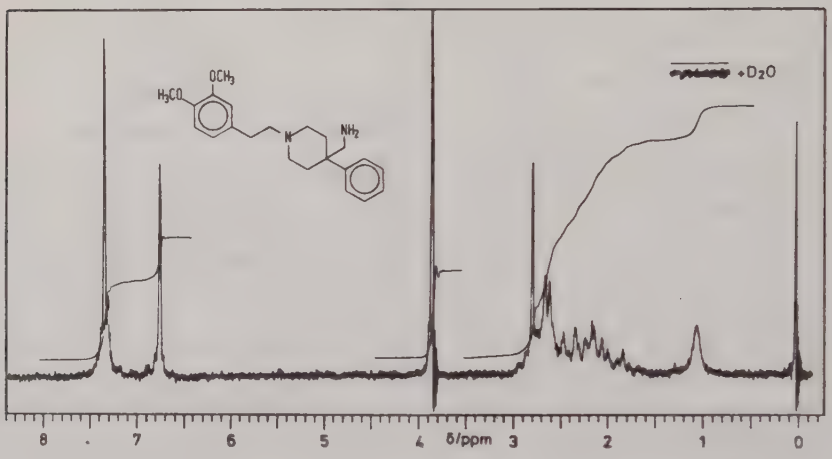
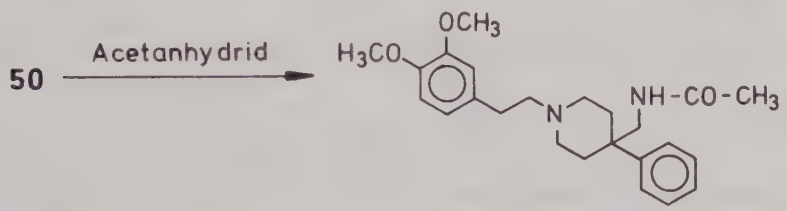


Abbildung 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von **50** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Annähernd als Singulett erscheinen bei 7.32 ppm die fünf aromatischen Protonen des 4-Phenylrestes. Die restlichen drei aromatischen Protonen bilden ebenfalls nahezu ein Singulett bei 6.73 ppm. Das Integral des Singuletts bei 3.85 ppm entspricht den sechs Protonen der aromatischen Methoxygruppen. Die Signalgruppe bei 1.6 - 3.0 ppm ist den acht alicyclischen und den vier Protonen der Seitenkette zwischen Piperidinstickstoff und Aromat zuzuordnen. Die zwei Protonen der Methylengruppe der Seitenkette in 4-Stellung erscheinen als Singulett bei 2.78

ppm, bedingt durch die benachbarte Aminogruppe. Diese bildet ein gegen D_2O austauschbares Signal bei 1.07 ppm.

Die Verbindung **50** wurde mit Acetanhydrid in der Kälte am aliphatischen Aminstickstoff zum Amid **59** acetyliert, dessen ^{1}H-NMR-Daten ebenfalls in der *Tabelle 7* aufgeführt sind.



59

Chemische Verschiebung und Aufspaltung der Protonensignale der Seitenkette in 4-Stellung änderten sich hierdurch erheblich gegenüber **50**. Die zwei Protonen der Methylengruppe am Amidstickstoff bilden durch Kopplung mit dem Amidproton ein Dublett bei 3.47 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 6 Hz. Dieses erscheint nach Austausch des aciden Protons am Stickstoff mit D_2O , das bei 5.06 ppm registriert wird, als Singulett. Die drei Protonen der Acetylgruppe bilden ein Singulett bei 1.85 ppm.

Der massenspektrometrische Abbau der Amine **46 - 59** ist im *Schema 3* am Beispiel der Verbindung **48** skizziert (*Abbildung 4*). Der Basispeak wird bei allen Verbindungen durch das Fragment der Oniumspaltung (Abbauweg A 1) gebildet, hier ***m/e*** 174. Dieses

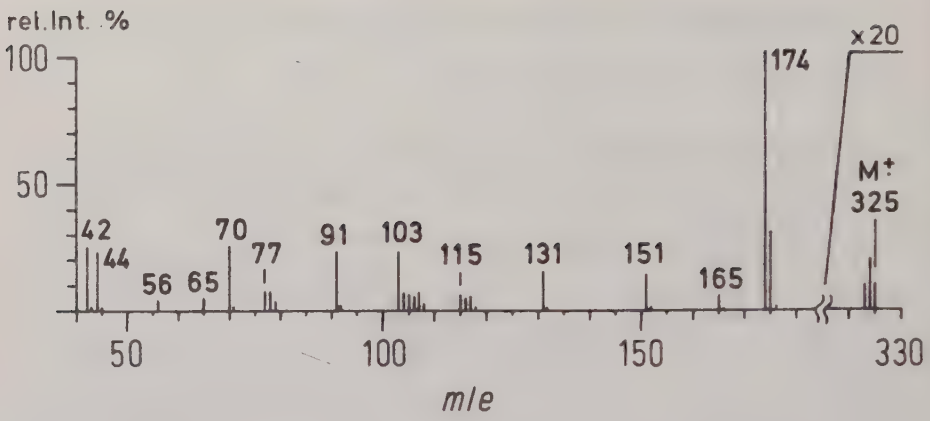
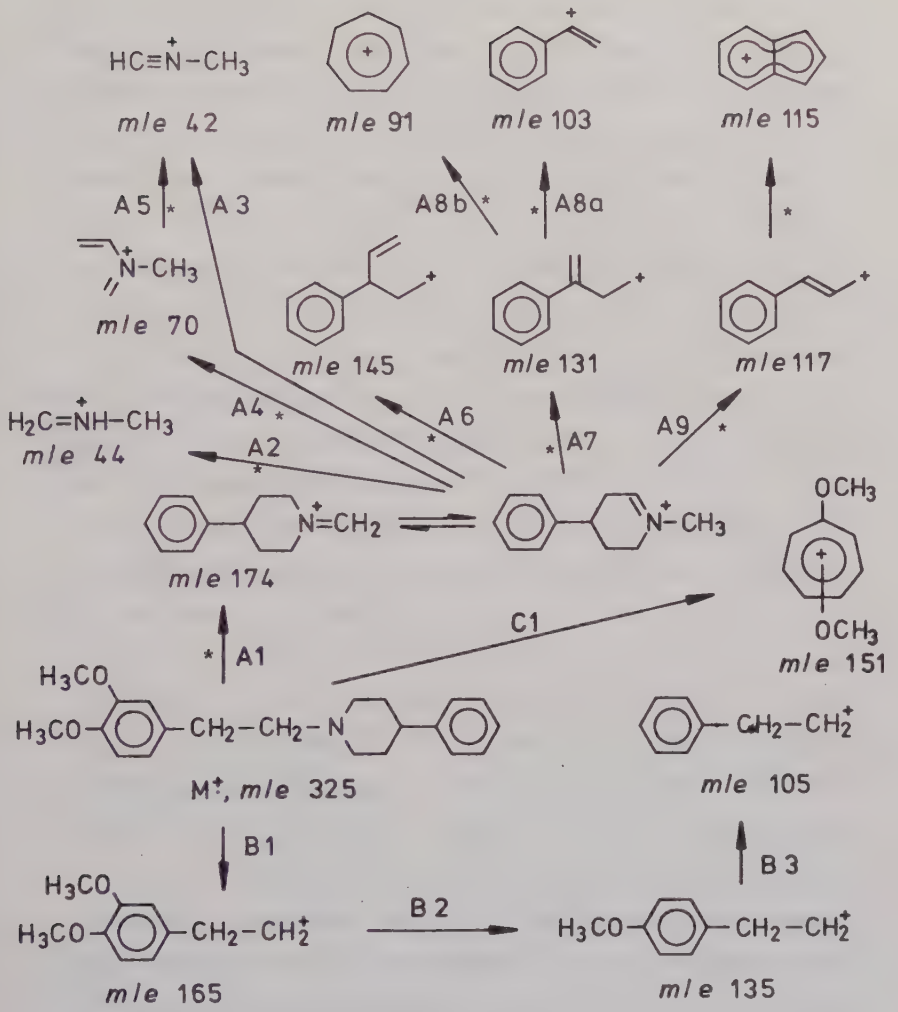


Abbildung 4: MS-Spektrum von **48**

kann in seiner entsprechend[70] formulierten tautomeren Form einer RDA-Spaltung (Abbauweg A 4) unterliegen, die bei allen Verbindungen außer beim Tetrahydroisochinolinderivat **52** zum Fragment bei *m/e* 70 führt. Die entsprechenden metastabilen Ionen sind bei allen Verbindungen vorhanden. Das Fragment *m/e* 70 kann durch Abspaltung von Äthylen (Abbauweg A 5) zum Ion *m/e* 42, was durch den metastabilen Peak bei *m/e* 25.2 (ber. 25.20) gesichert wird, führen. Andererseits könnte dieses Ion auch direkt aus dem Oniumspaltprodukt gebildet werden (Abbauweg A 3), wie DUFFIELD u.a.[71] für N-Methylpiperidin formulierten. Entsprechende metastabile Peaks wurden aber nur bei dem Tetrahydroisochinolinderivat gefunden, wo ein anderer Mechanismus (RDA-Spaltung) angenommen werden muß. Bei allen Verbindungen ist ein Peak bei *m/e* 44 zu finden, der aus dem Oniumspaltprodukt



Schema 3: Massenspektrometrischer Abbau von **48**

unter H-Wanderung entsteht (Abbauweg A 2). Als weitere charakteristische Fragmentierungen sind die Abspaltungen von stickstoffhaltigen Neutralteilen zu sehen. Eliminierung des Fragments $H_2C{=}NH$ (29 u) führt wie bei den Amiden zu den Bruchstücken bei *m/e* 145 (bzw. entsprechend) (Abbauweg A 6), deren relative Intensitäten hier aber wesentlich geringer sind. Bevorzugt erscheint die Abspaltung von C_2H_5N (43 u), was hier zum Fragment bei *m/e* 131 führt (Abbauweg A 7), dessen Entstehung aus dem Basispeak durch die Existenz des metastabilen Peaks bei *m/e* 98.6 (ber. 98.63) gesichert wird. Aus diesem Fragment entsteht durch Abspaltung von Äthylen (Abbauweg A 8a) das Ion bei *m/e* 103 (m* 131 → 103, ber. 80.98 gef. 81.0) und durch Abspaltung von C_3H_4 das Ion bei *m/e* 91 (m* 131 → 91, ber. 63.21 gef. 63.2) (Abbauweg A 8b), was aber auch aus dem Dimethoxytropyliumion entstehen kann. Wird aus dem Oniumspaltprodukt das Neutralteil C_3H_7N (57 u) abgespalten (Abbauweg A 9), so erhält man das Ion bei *m/e* 117 (bzw. entsprechend), das sich zum Ion bei *m/e* 115 stabilisiert, wie im Kapitel 2.2.1.1. (Seite 23) besprochen. Bei den in 4-Stellung am Piperidin disubstituierten Verbindungen **50**, **51**, **59**, **60** und **61** werden nach Abspaltung der 4-Alkylsubstituenten aus den Basispeaks sowohl Fragmente bei *m/e* 174 und *m/e* 173 als auch durch Ausbildung einer Doppelbindung um zwei Masseneinheiten verminderte Fragmente bei *m/e* 172 registriert. Entsprechend verhält es sich bei den folgenden Abbauten A 6, A 7, A 8, also z.B. *m/e* 145, *m/e* 144 und *m/e* 143. In neueren Untersuchungen über den massen-

spektrometrischen Abbau von Meperidin[72)] werden ebenfalls die Fragmente *m/e* 174, *m/e* 172, *m/e* 131, *m/e* 103, *m/e* 115 und *m/e* 91 angegeben. Durch Hochauflösung wurden die Bruttoformeln dieser Fragmente gesichert. Allerdings wird von den Autoren die Entstehung des Fragmentes bei *m/e* 103 aus dem Ion *m/e* 174 formuliert, für den Übergang aber kein metastabiler Peak angegeben. Im *Schema 3* wird daher der Abbauweg A 8a angegeben. Der Abbauweg B 1 führt bei allen Dimethoxyphenylverbindungen zum Ion bei *m/e* 165 und den weiteren Abbauprodukten bei *m/e* 135 und *m/e* 105 (Abbauwege B 2 und B 3). Tropyliumspaltung (Abbauweg C 1) führt zum Dimethoxytropyliumion bei *m/e* 151, dessen weiterer Abbau in Kapitel 2.2.1.1. (Seite 23) erläutert wurde. In der *Tabelle 9* sind die Fragmente der Verbindungen **46 - 59** mit ihren relativen Intensitäten aufgeführt.

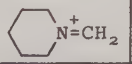
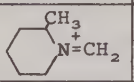
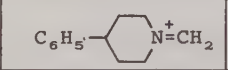
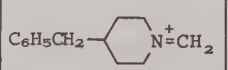
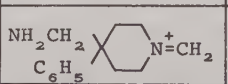
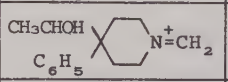
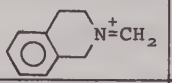
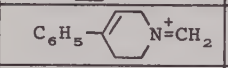
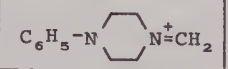
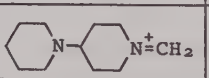
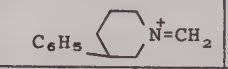
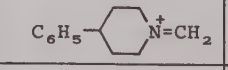
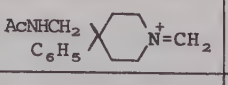
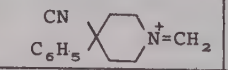
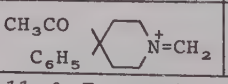
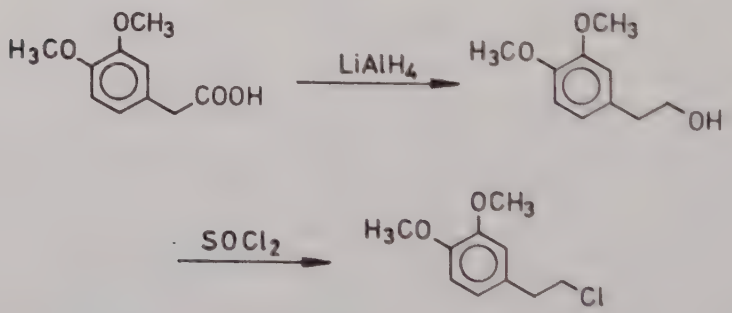
Abbau Nr.	A 1 ION	A 2 m/e	A 2 I	A 2 m/e 44	A 3 m/e 42	A 4 m/e 70	A 6 m/e	A 6 I
46		98	100	4	5	4	69	3
47		112	100	8	4	1	83	2
48		174	100	23	25	25	-	
49		188	100	10	8	5	-	
50		203	100	8	31	12	145 143	6 7
51		218	100	4	14	5	145 143	1 1
52		146	100	-	8	-	117	9
53		172	100	20	52	2	143	9
54		175	100	3	21	75	146	1
55		181	100	8	31	50	-	
56		174	100	5	3	2	145	1
57		174	100	43	29	45	-	
58		174	100	14	11	18	-	
59		245	100	2	6	7	145 143	4 8
60		199	100	1	17	2	145 143	<1 2
61		216	100	<1	3	1	145 143	1 1

Tabelle 9: Fragmente von **46 - 61** und ihre rel.Int. (%)

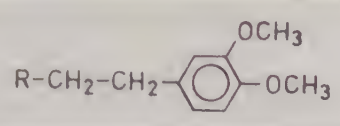
Abbau Nr.	A 7 m/e	A 7 I	A 8a m/e	A 8a I	A 8b m/e 91	A 9 m/e	A 9 I	B 1 m/e 165	B 2 m/e 135	B 3 m/e 105	C 1 m/e 151
46	55	6	-		2	41	6	2	1	1	7
47	69	2	-		4	55	7	4	3	3	15
48	131	15	103	23	23	117	5	5	2	4	14
49	145	1	117	3	22	131	1	4	1	2	14
50	131 129	3 9	103	10	18	117 115	6 8	8	4	7	11
51	131 129	3 4	103	6	10	117 115	3 4	5	1	4	14
52	103	3	-		7	-		1	1	4	7
53	129	4	-		11	115	6	3	2	2	8
54	132	30	104	21	5	118	3	3	2	14	15
55	138	20	110	29	12	124	44	24	14	10	50
56	131	5	103	3	17	117	5	3	2	4	12
57	131	17	103	21	29	117	6	-	-	-	-
58	131	10	103	16	15	117	4	-	-	-	-
59	131 129	5 10	103	9	15	117 115	6 8	15	4	6	41
60	131 129	3 3	103	6	9	117 115	1 6	2	1	2	6
61	131 129	3 4	103	5	7	117 115	1 3	5	1	2	6

2.2.2. Alkylierung

Zur Synthese von 1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidinen mit einer 4-Cyano- bzw. 4-Acetylgruppe wurden nach *Schema 1a* die entsprechenden Piperidinderivate mit 3,4-Dimethoxyphenäthylchlorid umgesetzt. Zur Synthese von 3,4-Dimethoxyphenäthylchlorid wurde zunächst Homoveratrumsäure mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert und dieser nach BARASH und OSBOND[73] mit Thionylchlorid in Benzol umgesetzt. Als Hilfsbase wurde allerdings nicht Diäthylanilin verwendet, sondern Pyridin, das sich leichter aus der Reaktionsmischung entfernen läßt, da es einen niedrigeren Siedepunkt hat.



3,4-Dimethoxyphenäthylchlorid wurde nun mit den entsprechenden Basen ohne Lösungsmittel 20 h bei 100 °C gerührt und lieferte die Hydrochloridsalzeder Verbindungen **60** und **61**, die in der *Tabelle 10* aufgeführt sind.



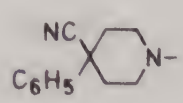
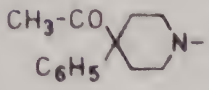
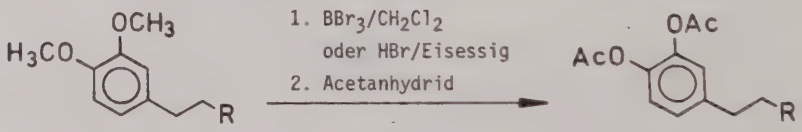
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	Fp./°C
60		$C_{22}H_{26}N_2O_2$	350	254 (HCl-Salz)
61		$C_{23}H_{29}NO_3$	367	267 (HCl-Salz)

Tabelle 10: Amine **60** und **61**

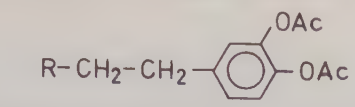
Die ^{1}H-NMR- und massenspektroskopischen Daten von **60** und **61** sind in den *Tabellen 7 und 9* mit aufgeführt, da sie der gleichen Substanzklasse angehören.

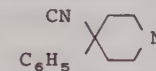
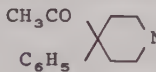
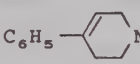
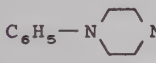
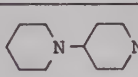
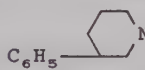
2.2.3. Ätherspaltung und Acetylierung der Phenole

Die Spaltung der aromatischen Äther erfolgte entweder mit Bortribromid in Methylenchlorid unter Eiskühlung oder nach einer gängigen Methode mit Bromwasserstoff in Eisessig unter Erhitzen[74]. Die entstandenen Phenole wurden ohne Isolierung mit Acetanhydrid verestert und ergaben die in der *Tabelle 11* mit ihren charakteristischen IR-Carbonylbanden aufgeführten Verbindungen **62 - 73.**



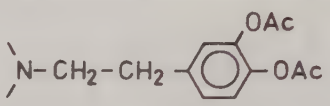
Die vollständige Veresterung wurde in den ^{1}H-NMR-Spektren durch das Fehlen der Signale für die aromatischen Methoxygruppen und die Registrierung der sechs Protonen der Acetylgruppen bewiesen. Die drei aromatischen Protonen der Diacetoxyphenylreste erfahren eine Verschiebung zu tieferem Feld gegenüber den Protonen der Dimethoxyphenylreste um etwa 0.3 ppm, so daß diese jetzt im Bereich von 7 ppm erscheinen. Die chemischen Verschiebungen der alicyclischen Protonen sind nahezu identisch mit denen der Dimethoxyphenäthylderivate , so daß diese nicht extra in der *Tabelle 12* aufgeführt sind, sondern nur die Protonen der 3,4-Diacetoxyphenäthylseitenkette.



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	IR-Carbonylbande (cm^{-1})		Fp. (°C)
62		$C_{17}H_{23}NO_4$	305	1760	$CHCl_3$	55
63		$C_{18}H_{25}NO_4$	319	1760	$CHCl_3$	78
64		$C_{23}H_{27}NO_4$	381	1760	$CHCl_3$	95
65		$C_{24}H_{29}NO_4$	395	1760	$CHCl_3$	63
66		$C_{24}H_{26}N_2O_4$	406	1760	KBr	219 (HCl-Salz)
67		$C_{25}H_{29}NO_5$	423	1760	KBr	239 (HCl-Salz)
68		$C_{21}H_{23}NO_4$	353	1760	$CHCl_3$	73
69		$C_{23}H_{25}NO_4$	379	1760	KBr	81 *
70		$C_{22}H_{26}N_2O_4$	382	1765	KBr	77 *
71		$C_{22}H_{32}N_2O_4$	388	1760	KBr	79
72		$C_{23}H_{27}NO_4$	381	1760	KBr	133 (HCl-Salz)

* Lit.[55,57] HBr-Salz von **69** 214-215°, HCl-Salz von **70** 228-229°

Tabelle 11: Diacetoxyphenäthyl-Derivate **62 - 72**



Nr.	-N-CH_2-CH_2-Ar	-O-CO-CH_3	arom. Protonen
62	2.2 - 3.0 m (4)	2.27 s (6)	7.05 m (3)
63	2.0 - 3.2 m (4)	2.27 s (6)	7.03 m (3)
64	2.1 - 3.4 m (4)	2.27 s (6)	7.10 m (3)
65	2.4 - 3.2 m (4)	2.27 s (6)	7.07 m (3)
66	2.77 s (4)	2.27 s (6)	7.08 m (3)
67	1.7 - 3.1 m (4)	2.27 s (6)	7.08 m (3)
68	2.85 s (4)	2.27 s (6)	7.10 m (3)
69	2.4 - 3.0 m (4)	2.25 s (6)	7.12 m (3)
70	2.5 - 3.0 m (4)	2.29 s (6)	7.12 m (3)
71	2.0 - 3.4 m (4)	2.27 s (6)	7.06 m (3)
72	2.5 - 3.3 m (4)	2.27 s (6)	7.06 m (3)

Tabelle 12: ^{1}H-NMR-Daten der 3,4-Diacetoxyphenäthyl-Seitenkette von **62 - 72**

Zusätzlich soll das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung **66** abgebildet und erläutert werden.

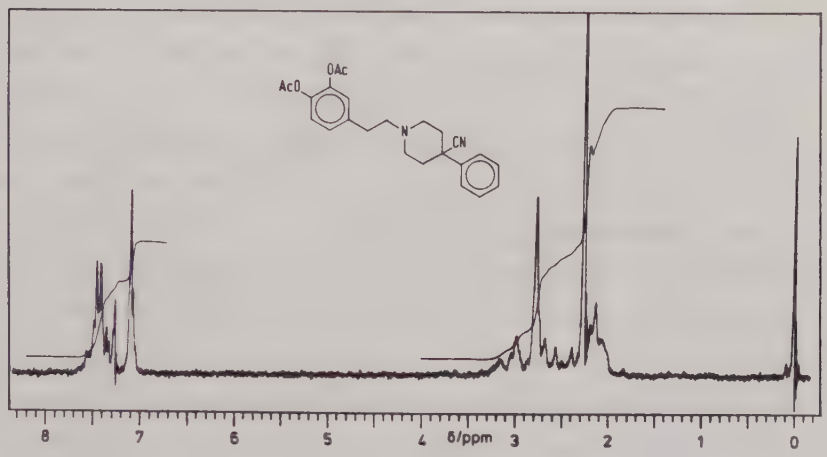
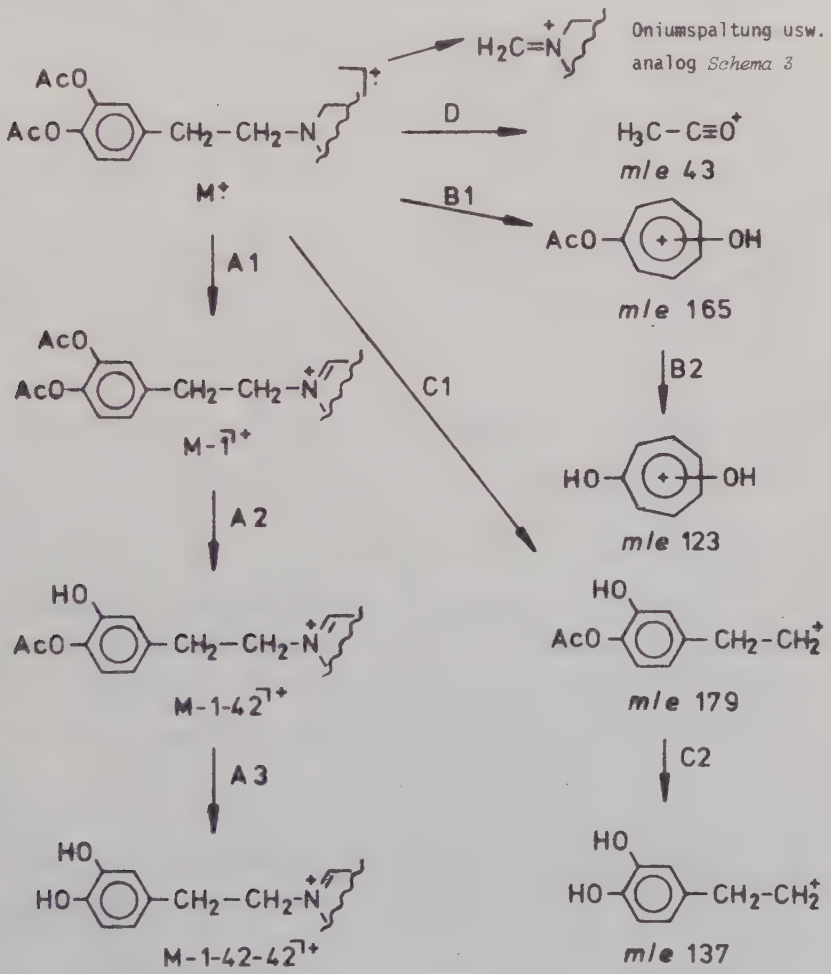


Abbildung 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von **66** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Zwischen 7.7 - 7.2 ppm ist das Multiplett der fünf aromatischen Protonen des 4-Phenylrestes, bei 7.08 ppm das Signal der drei aromatischen Protonen des 3,4-Diacetoxyphenylrestes registriert, die nahezu ein Singulett bilden. Bei 2.77 ppm liegt das Signal der vier Methylenprotonen der Seitenkette, die hier nahezu ein A_4-Spektrum bilden, was ebenfalls bei den Verbindungen **68** und **70** der Fall ist und in der *Tabelle 12* als Singulett bezeichnet wird. Die sechs Protonen der Acetoxygruppen liefern das Singulett bei 2.27 ppm. Zwischen 3.3 - 1.9 ppm sind die acht alicyclischen Protonen als Multipletts registriert.

Der massenspektrometrische Abbau der Verbindungen **62 - 72** erfolgt im heterocyclischen Teil analog dem in *Schema 3* und *Tabelle 9* aufgeführten Abbau für die Dimethoxyphenäthylderivate. So wird der Basispeak bei allen Verbindungen durch das Produkt der Oniumspaltung zum Stickstoff gebildet, welches weiter zu den Ionen bei *m/e* 42, *m/e* 44 und *m/e* 70 abgebaut wird. Auch die Abspaltung der stickstoffhaltigen Neutralteile mit 29 u, 43 u und 57 u erfolgt analog. Wichtiger ist hier der Abbau des 3,4-Diacetoxyphenäthylteils, der im *Schema 4* skizziert ist. Die Intensität der Molpeaks liegt unter 1 %. Die Intensitäten der durch Oniumspaltung eines α-H zum Stickstoff entstehenden $M-1]^+$-Ionen (Abbauweg A 1) ist bei fast allen Verbindungen etwas größer. Aus den Acetoxygruppen dieser Ionen wird nacheinander zweimal Keten abgespalten, was zu den jeweils um 42 u verminderten Ionen führt (Abbauwege A 2 und A 3). Diese Fragmente werden zwar auch mit relativen Intensitäten unter 2 % registriert, sind aber durch die Anwesenheit der entsprechenden metastabilen Peaks jeweils wichtige Identifizierungsmerkmale. Bei den alkylsubstituierten Verbindungen **63, 65, 66** und **67** erfolgt außer diesem Fragmentierungsmuster zunächst eine Abspaltung der Alkylsubstituenten aus dem Molekülion und dann die Abspaltung von Keten. Aus dem Molekülion werden einerseits durch Tropyliumspaltung und Verlust von Keten die Ionen bei *m/e* 165 und *m/e* 123 (Abbau B1 und B2) und andererseits durch Spaltung der C-N-Bindung und Verlust von Keten die Ionen bei *m/e* 179 und *m/e* 137 (Abbau C1 und C2) gebildet. Oniumspaltung der Acetoxygruppen liefert das Fragment bei *m/e* 43,das bei allen

Verbindungen mit großer relativer Intensität registriert wird. In der *Tabelle 13* sind die wichtigsten Fragmente der Verbindungen **62** - **72** mit ihren relativen Intensitäten aufgeführt.



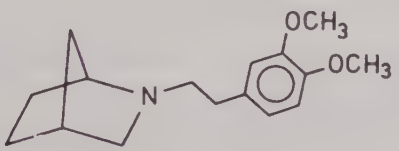
Schema 4: Massenspektrometrischer Abbau von **62** - **72**

Abbau / Nr.	M^+		A 1	A 2		A 3		B 1	B 2	C 1	C 2	D
	m/e	*I*	*m/e*	*m/e*	*I*	*m/e*	*I*	*m/e* 165	*m/e* 179	*m/e* 123	*m/e* 137	*m/e* 43
62	305	0.4	0.5	262	0.3	220	0.4	0.4	0.2	5	3	30
63	319	0.4	0.6	276	0.5	234	0.3	0.4	0.5	6	4	24
64	381	0.4	0.7	338	0.4	296	0.3	0.7	0.6	6	4	16
65	395	0.2	0.4	352	0.4	310	0.2	0.7	0.6	4	3	9
66	406	.8	1.2	363	1.3	321	1.4	2	2	12	12	50
67	423	0.3	0.5	380	1.3	338	0.7	1	2	9	12	62
68	353	0.7	0.4	310	0.3	268	0.1	0.4	0.1	4	1	18
69	379	4	1	336	0.8	292	0.8	2	1	7	5	16
70	382	1.6	5	339	0.5	297	0.2	2	1	7	4	27
71	388	12	1.4	345	0.6	303	24	15	10	13	26	43
72	381	0.2	0.5	338	0.5	296	0.5	0.6	0.4	4	2	15

Tabelle 13: Fragmente von **62** - **72** und ihre rel.Int. (%)

2.3. SYNTHESE VON 2-AZABICYCLO[2.2.1.]HEPTANEN

Es sollte eine geeignete Synthese eines am Stickstoff unsubstituierten 2-Azabicyclo[2.2.1.]heptans gefunden und dieses dann mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid zum Säureamid und durch anschließende Reduktion zum Dopaminanalogon **73** umgesetzt werden. Hierdurch sollten die Möglichkeiten zur Synthese sterisch fixierter Phenylpiperidinanaloga geprüft werden.



73

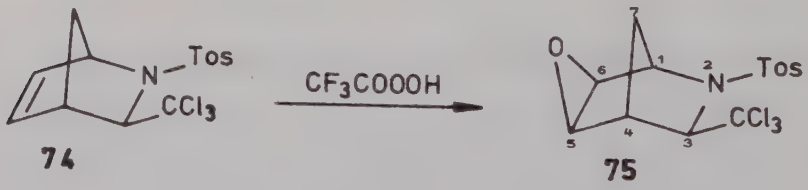
In den letzten Jahren wurden 2-Azabicyclo[2.2.1.]heptane auf die verschiedensten Arten hergestellt[75-86]. Doch eigneten sich die meisten dieser Synthesen wegen schwierig zu erlangender Ausgangssubstanzen, langer Reaktionszeiten oder geringer Ausbeuten nicht. Von den Methoden, die nachgearbeitet bzw. für eine Analogsynthese verwendet wurden, sollen hier vier aufgeführt werden, obwohl sie nicht zu der gewünschten Verbindung führten. Sie erbrachten jedoch einige neue und chemisch interessante Ergebnisse. Als besonders bemerkenswert zeigte sich ein spezielles 2-Azabicyclo[2.2.1.]heptanderivat, das unter bestimmten Bedingungen Umlagerungsreaktionen einging, die wir aufklärten und über die wir bereits kurz berichtet haben[87].

Im folgenden sollen diese Umlagerungen ausführlich erläutert und weitere Reaktionen, die zu den in der *Tabelle 14* angegebenen Produkten führten, beschrieben werden.

2.3.1. *exo*-3-Trichlormethyl-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**75**)

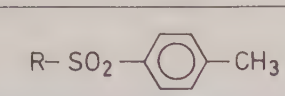
KRESZE und ALBRECHT[75] synthetisierten *exo*-3-Trichlormethyl-2-p-toluolsulfonyl - 2 -azabicyclo[2.2.1.]hepta-5-en (**74**) (*Schema 5*). Ausgehend von dieser Verbindung, sollte der Tosylrest abgespalten und anschließend das Amin mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid umgesetzt werden. Um einen Aromaten am Ring einzuführen, sollte die Verbindung zunächst epoxidiert und anschließend in ein Keton umgelagert oder zum Alkohol reduziert werden.

Mit Trifluorperessigsäure entstand nach der Methode von EMMONS und PAGANO[88] aus **74** das *exo*-Epoxid **75** (*Schema 5* und *Tabelle 14*). Die Struktur von 75 wurde durch die Elementaranalyse, IR-, Massenspektrometrie und besonders ^{1}H-NMR-spektroskopisch bewiesen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **75** soll hier deshalb genauer erläutert werden (*Abbildung 6* und *Tabelle 15*).



74 **75**

Schema 5



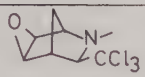
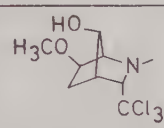
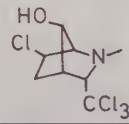
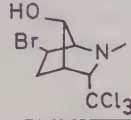
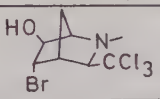
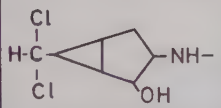
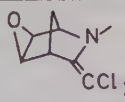
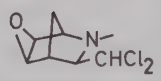
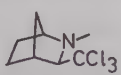
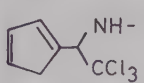
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	IR-Banden (cm^{-1}, in KBr)	Fp. (^{o}C)
75		$C_{14}H_{14}CL_3NO_3S$	381	Epoxy 840	102
76		$C_{15}H_{18}Cl_3NO_4S$	413	OH 3450	163
77		$C_{14}H_{15}CL_4NO_3S$	417	OH 3470	186
78		$C_{14}H_{15}BrCL_3NO_3S$	461/463	OH 3470	185
79		$C_{14}H_{15}BrCL_3NO_3S$	461/463	OH 3470	192
80		$C_{14}H_{17}CL_2NO_3S$	349	OH 3435 NH 3130	143
81		$C_{14}H_{13}CL_2NO_3S$	345	Epoxy 840	110
82		$C_{14}H_{15}CL_2NO_3S$	347	Epoxy 845	140
83		$C_{14}H_{16}CL_3NO_2S$	367	-	127
84		$C_{14}H_{14}CL_3NO_2S$	365	NH 3235	192 (Zers.)

Tabelle 14

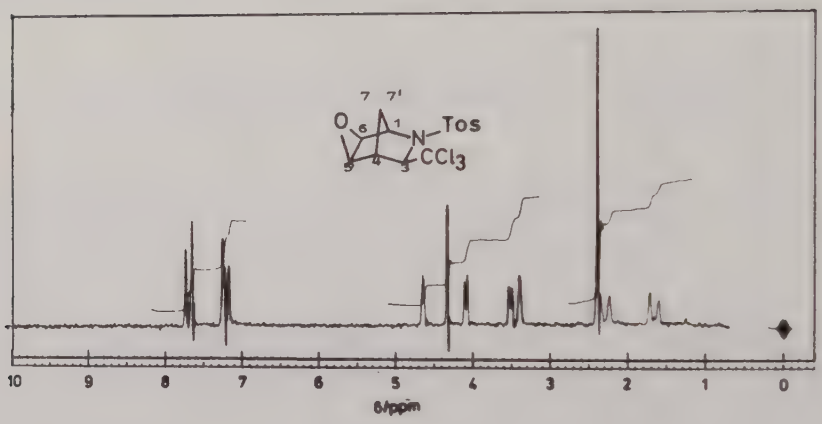


Abbildung 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von **75** in $CDCl_3$ (100 MHz)

Im aromatischen Bereich erscheinen die vier Protonen des p-disubstituierten Aromaten als AA'BB'-Spektrum bei 7.48 ppm. Die Protonen der aromatischen Methylgruppe werden bei 2.42 ppm registriert. Die Brückenkopfprotonen am C-1 und C-4 geben zwei angespaltene Signale bei 4.67 ppm und 3.42 ppm, da $J_{1,6n}$ und $J_{4,3n}$ bzw. $J_{4,5n} < 1$ Hz ist, was mit den Beobachtungen von KROW u.a. [89] übereinstimmt. Das *endo*-3-H erscheint als scharfes Singulett bei 4.35 ppm. Die *endo*-Stellung der Protonen in 5- und 6-Stellung bei 4.10 ppm bzw. 3.53 ppm wird durch das AB-Spektrum mit $J_{5n,6n}$ = 4 Hz abgesichert, da dieses Aufspaltungsmuster nur bei *endo*-Stellung beider Protonen möglich

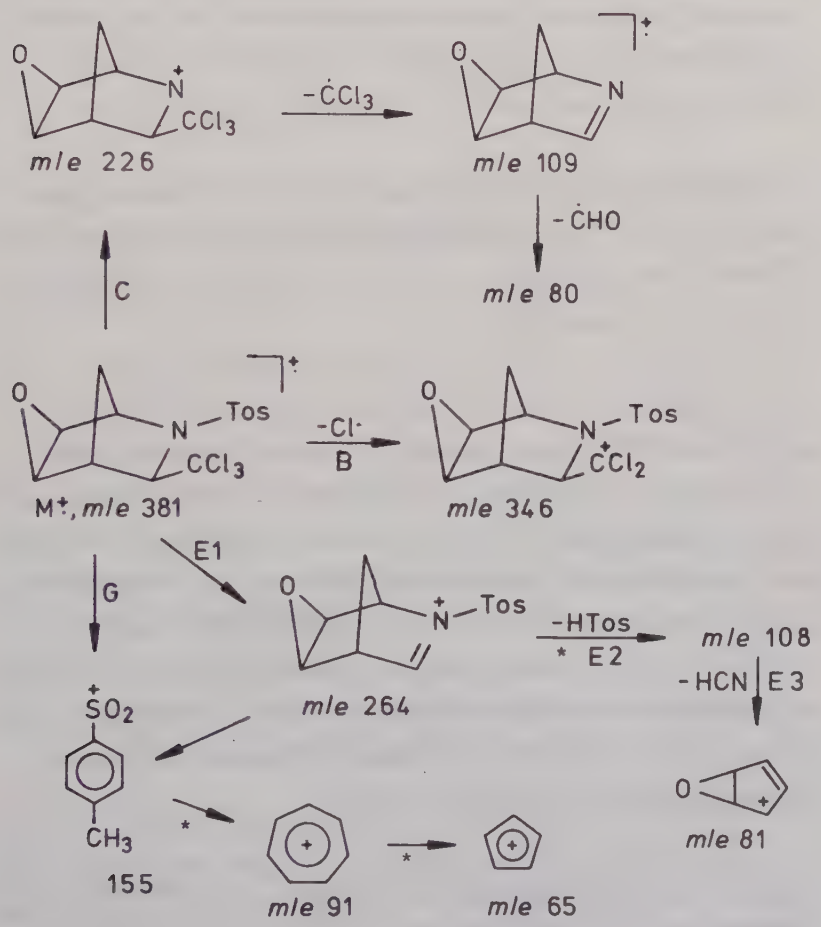
Protonen in Stellung							
Nr.	1	3n	4	5n/5x	6n	7	7'
75	4.67 m	4.35 s	3.42 m	3.53 d $J_{5n,6n}$=4	4.10 d $J_{5n,6n}$=4	1.67 d $J_{7,7'}$=11 $J_{3n,7}$=0	2.32 d $J_{7,7'}$=11 $J_{6n,7}$<1
79	4.56 m	4.30 s	3.20 m	4.96 dd $J_{5x,6n}$=6 $J_{4,5x}$=2	4.07 d $J_{5x,6n}$=6 $J_{6n,7}$<1	2.13 d $J_{7,7'}$=12	2.63 d $J_{7,7'}$=12 $J_{6n,7}$<1
	1	3x	4	5n	5x	6n	7'
76	4.35 m $J_{1,7}$<1 $J_{1,6n}$ 0	4.46 d $J_{3x,4}$=3 $J_{3x,5x}$<1	2.97 m	2.80 dd $J_{5x,5n}$=14 $J_{5n,6n}$=7 $J_{4,5n}$<1	1.80 ddd $J_{5x,5n}$=14 $J_{5x,6n}$=4 $J_{4,5x}$=4	4.03 dd $J_{5n,6n}$ 7 $J_{1,6n}$<1 $J_{5x,6n}$=4	3.65 m $J_{1,7}$<1 $J_{4,7}$<1
77	4.50 m	4.76 d $J_{3x,4}$=3.5	3.10 m	3.06 dd $J_{5x,5n}$=14 $J_{5n,6n}$=7 $J_{4,5n}$ <1	2.2-2.6 m	4.50 dd $J_{5x,6n}$=5 $J_{5n,6n}$=7 $J_{1,6n}$ <1	4.06 m
78	4.78 m	4.98 d $J_{3x,4}$=3.5	3.16- 3.36 m	3.26 dd $J_{5x,5n}$=14.5 $J_{5n,6n}$=7.5 $J_{4,5n}$ <1	2.36- 2.86 m	4.58 dd $J_{5n,6n}$=7.5 $J_{5x,6n}$=3 $J_{1,6n}$ <1	4.28 m

Tabelle 15: ^{1}H-NMR-Daten der 2-Azabicyclo[2.2.1.]heptane **75 - 79**

ist. Das AB-System bei 2.32 ppm und 1.67 ppm mit $J_{7,7'}$ = 11Hz ist den Protonen am C-7 zuzuordnen. Im Gegensatz zum Norbornansystem ist beim 2-Azabicylo[2.2.1.]heptan $J_{5n,7}$ wesentlich kleiner als 1 Hz und kann daher zur Konfigurationsbestimmung nicht herangezogen werden. $J_{3n,7}$ hat den Wert 0, so daß für das *endo*-3-H jeweils ein scharfes Singulett beobachtet wird.

Der massenspektrometrische Abbau von **75** ist in *Schema 6* skizziert. Aus dem Molekülion wird Chlor abgespalten (Abbauweg B), was zum Ion bei *m/e* 346 führt. Das Fragment bei *m/e* 226 entsteht durch Abspaltung des Tosylrestes (Abbauweg C) und wird weiter durch Abspaltung der Trichlormethylgruppe zum Ion bei *m/e* 109 abgebaut. Aus diesem kann nach einer Art Pinakolon-Umlagerung[90] ein CHO-Radikal abgespalten werden, was zum Ion bei *m/e* 80 führt. Durch Abspaltung der Trichlormethylgruppe (Abbauweg E) aus dem Molekülion wird das Fragment bei *m/e* 264 gebildet, aus dem p-Toluolsulfinsäure abgespalten werden kann (Abbau E 2) und das Ion bei *m/e* 108 (m* 264 → 108, ber. 44.18 gef. 44.2) registriert. Durch Eliminierung von HCN (Abbau E 3) wird daraus das Fragment bei *m/e* 81 gebildet. Aus dem Fragment bei *m/e* 264 und aus dem Molekülion wird durch Oniumspaltung das Fragment bei *m/e* 155 gebildet (Abbauweg G), aus dem das Ion mit *m/e* 91 (m* 155 → 91, ber. 53.43 gef. 53.4) und daraus das Ion *m/e* 65 (m* 91 → 65, ber. 46.43 gef. 46.4) entsteht. In der *Tabelle 16* sind die Abbauprodukte mit ihren relativen Intensitäten aufgeführt, die bei allen Verbindungen auftreten bzw.

besonders wichtig sind. Sind im *Schema 6* zusätzliche Abbauprodukte formuliert, so sind ihre relativen Intensitäten dort aufgeführt.



Schema 6: Massenspektrometrischer Abbau von 75

Es wurde nun versucht, das Epoxid **75** durch saure Katalyse in ein Keton umzulagern[91]. Mit Schwefelsäure, Chlorwasserstoff bzw. Titantetrachlorid, Bromwasserstoff und Bortribromid erfolgte Umsetzung zu den in der *Tabelle 14* und im folgenden Kapitel 2.3.1.1. beschriebenen Substanzen **76 - 79**, aber keine Ketonumlagerung. Mit Bortrifluorid und Aluminiumtrichlorid erfolgte keine Umsetzung.

Mit metallorganischen Verbindungen sollte das Epoxid wie ein Keton reagieren[92]. Mit Phenyllithium konnten aber keine isolierbaren Produkte erhalten werden. Mit Phenylmagnesiumbromid trat keine Umsetzung ein.

Nach CALVERT und HOBSON[93] wurde versucht, das Epoxid mit Lithium in wasserfreiem Äthylamin zum Alkohol zu reduzieren und gleichzeitig die Tosylgruppe abzuspalten. Es entstanden aber nur Zersetzungsprodukte,wie auch mit Natrium in flüssigem Ammoniak bzw. in Amylalkohol. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid führte zu den Verbindungen **81** und **82** (*Tabelle 14*) , mit Wasserstoff zu Verbindung **83**. Die Verbindung **74** lieferte mit Lithiumaluminiumhydrid Zersetzungsprodukte. Mit Wasserstoff entstand die Verbindung **84** (*Tabelle 14*), die zu Spektrenvergleichen hergestellt wurde.

Hydrolyse zur Abspaltung der Tosylgruppe[94] im Bombenrohr mit konzentrierter Salzsäure bei verschiedenen Temperaturen und

Reaktionszeiten, Erhitzen mit Chlorsulfonsäure und konzentrierter Schwefelsäure ergab nur Zersetzungsprodukte. Auch bei Verbindung **74** ließ sich durch saure Hydrolyse der Tosylrest nicht abspalten. Alkalische Hydrolyse der Verbindung **75** mit äthanolischer Kalilauge führte zu der Verbindung **82**, ebenso wie mit Natriumborhydrid, während die olefinische Verbindung **74** nur p-Toluolsulfonamid lieferte.

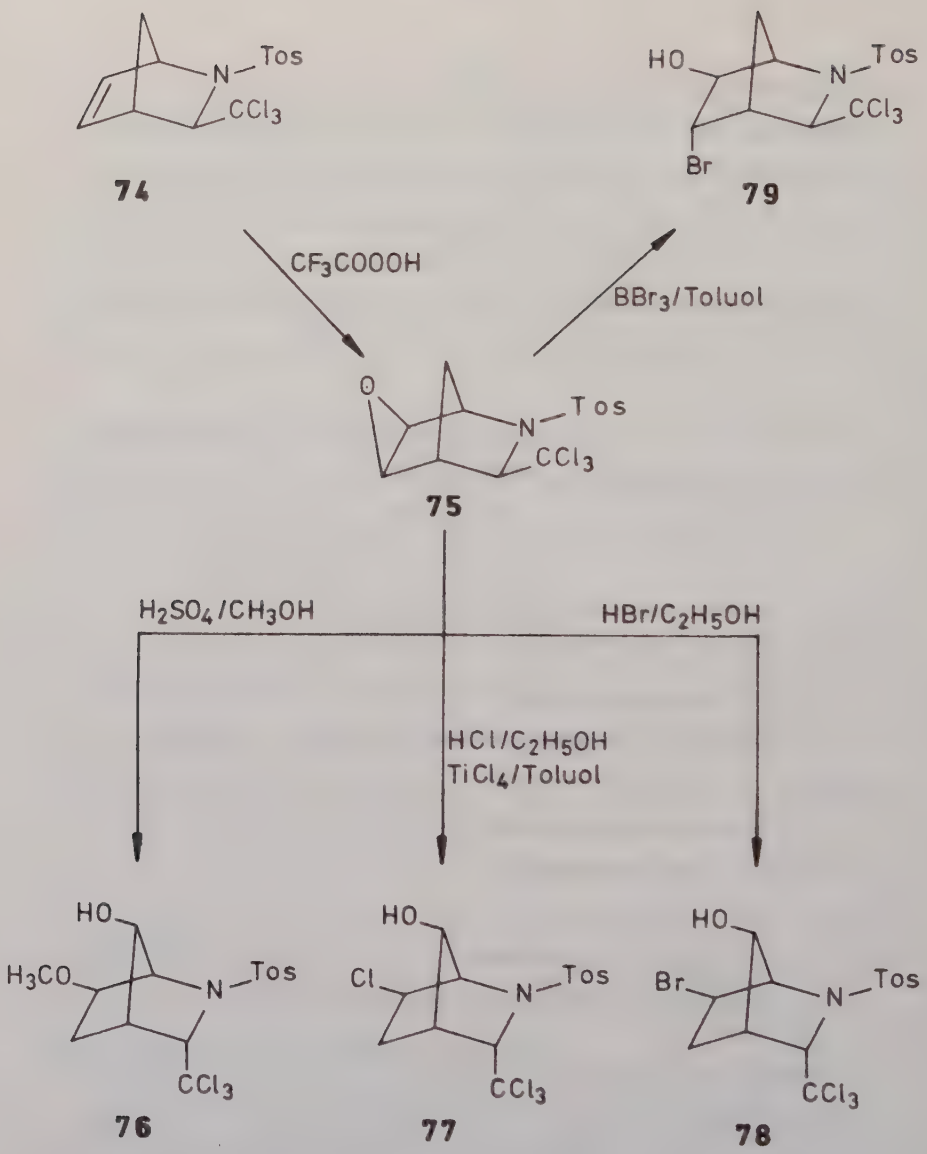
Die Reaktionen, bei denen definierte Produkte erhalten wurden, werden im folgenden genauer beschrieben.

2.3.1.1. Wagner-Meerwein-Umlagerung von **75**

Das Epoxid **75** sollte nach einer allgemeinen Methode[91)] durch saure Katalyse in das Keton umgelagert werden. Es erfolgte jedoch mit verschiedenen Säuren eine Wagner-Meerwein-Umlagerung, was vermutlich mit den stark elektronenziehenden Substituenten des Moleküls zusammenhängt[95)].

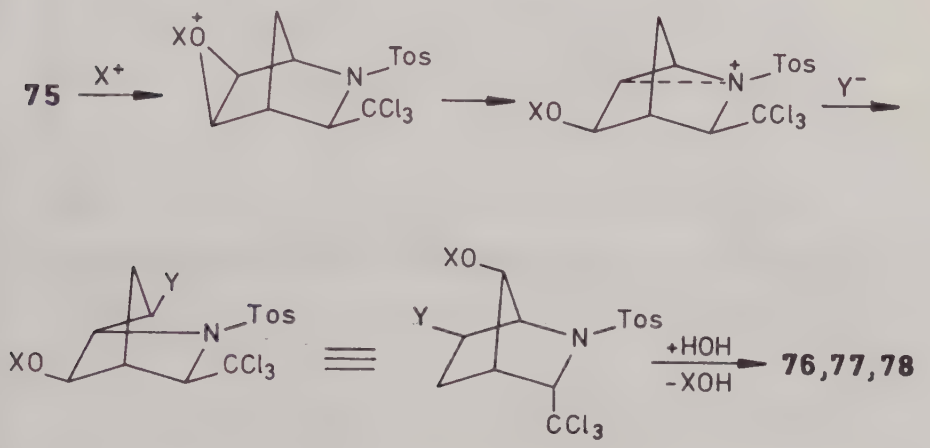
2.3.1.1.1. Umsetzung mit Schwefelsäure, Chlorwasserstoff bzw. Titantetrachlorid und Bromwasserstoff

Zur beabsichtigten Umlagerung in das Keton wurde **75** in den angegebenen Lösungsmitteln mit verschiedenen Säuren durch mehrstündiges Erhitzen umgesetzt und unter Wasserzugabe wie üblich aufgearbeitet, wobei die in *Schema 7* angegebenen Reaktionsprodukte erhalten wurden.



Schema 7: Synthese der Verbindungen **75 - 79**

Nach dem in *Schema 8* analog den Untersuchungen von RAASCH[86] und KWART[96] postulierten Mechanismus werden **76**, **77** und **78** gebildet.



Schema 8 : Mechanismus der Wagner-Meerwein-Umlagerung von **76** - **78**

Der Strukturbeweis für die Verbindungen **76**, **77** und **78** läßt sich ^{1}H-NMR-spektroskopisch führen (*Tabelle 15*) und soll hier exemplarisch für **76** näher angegeben werden (*Abbildung 7*).
Die vier aromatischen Protonen und die drei Protonen der aromatischen Methylgruppe liegen ähnlich wie bei Verbindung **75** bei 7.58 ppm bzw. 2.45 ppm. Die *endo*-Stellung der Trichlormethylgruppe wird durch das Auftreten eines Dubletts ($J_{3x,4}$ = 3 Hz) bei 4.46 ppm für das *exo*-3-H gesichert. Die *exo*-Position der Methoxygruppe in 6-Stellung (Singulett bei 3.42 ppm) wird durch das Doppeldublett für das *endo*-6-H bei 4.03 ppm mit den

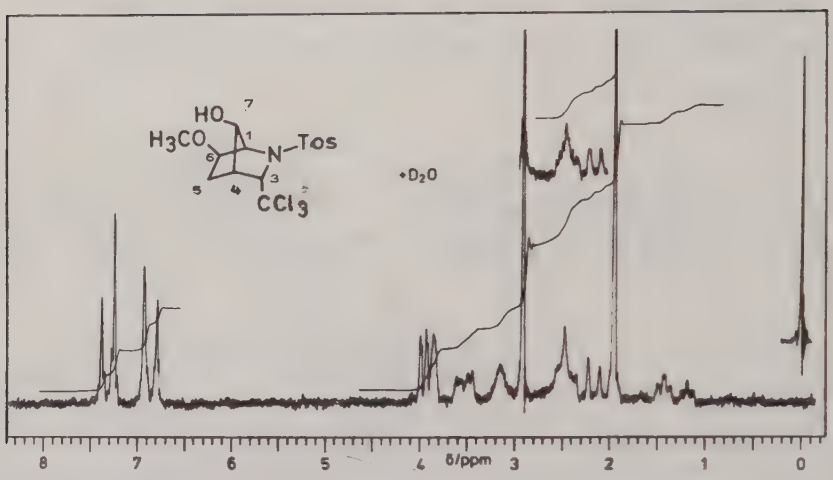


Abbildung 7: ^{1}H-NMR-Spektrum von **76** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Kopplungskonstanten $J_{5n,6n}$ = 7 Hz, $J_{5x,6n}$ = 4 Hz und besonders $J_{1,6n}$ < 1 Hz bewiesen. Die 7-Stellung der Hydroxyfunktion ergibt sich aus der chemischen Verschiebung des Protons in 7-Stellung bei 3.65 ppm. Auf die *syn*-Stellung der Hydroxygruppe in bezug auf die Methoxygruppe wird aus dem Reaktionsmechanismus geschlossen. Sie gibt ein gegen D_2O austauschbares Signal bei 3.0 ppm, wo ebenfalls das Proton in 4-Stellung und das *endo*-5-H bei 2.8 ppm mit den Kopplungskonstanten $J_{5x,5n}$ = 14 Hz, $J_{5n,6n}$ = 7 Hz und $J_{4,5n}$ < 1 Hz registriert werden. Das *exo*-5-H liegt bei 1.80 ppm und ist durch die Kopplungen mit $J_{5x,5n}$ = 14 Hz $J_{5x,6n}$ = 4 Hz und $J_{4,5x}$ = 4 Hz in zwei Tripletts aufgespalten.

2.3.1.1.2. Umsetzung mit Bortribromid

Bei der Umsetzung von **75** mit Bortribromid in Toluol entstand überraschenderweise Verbindung **79** (*Schema 7*). Die IR-spektroskopischen Untersuchungsergebnisse zeigten durch das Fehlen der Carbonylbande, daß ebenfalls kein Keton entstanden war, aber eine Hydroxylfunktion vorhanden sein mußte. Der Strukturbeweis konnte wiederum durch die ^{1}H-NMR-Spektroskopie erfolgen (*Tabelle 15* und *Abbildung 8*).

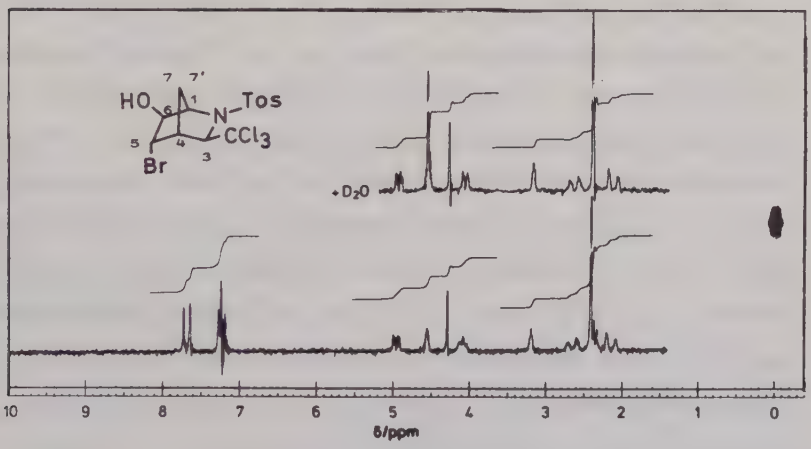


Abbildung 8: ^{1}H-NMR-Spektrum von **79** in $CDCl_3$ (100 MHz)

Das Singulett für das *endo*-3-H bei 4.3 ppm ist erhalten geblieben. Die *endo*-Stellung des 5-Bromsubstituenten wird durch das Doppeldublett des *exo*-5-H bei 4.96 ppm ($J_{5x,6n}$ = 6 Hz,

$J_{4,5x}$ = 3 Hz), die *exo*-Stellung der Hydroxylgruppe durch das Dublett des *endo*-6-H bei 4.07 ppm ($J_{5x,6n}$ = 6 Hz und $J_{6,7'}$ < 1 Hz) gesichert. Das gegen D_2O austauschbare Signal der Hydroxylgruppe liegt bei 2.35 ppm. Die Protonen in 1- und 4-Stellung bilden die Multipletts bei 4.56 ppm und 3.20 ppm. Das AB-System bei 2.63 ppm und 2.13 ppm ist den zwei Protonen in 7-Stellung zuzuordnen ($J_{7,7'}$ = 12 Hz).

Die Massenspektrometrie kann ebenfalls zur Strukturaufklärung der Umsetzungsprodukte herangezogen werden. Als Beispiel sollen die Massenspektren von **78** und **79** abgebildet und die Abbauprodukte verglichen werden (*Abbildung 9 und 10* und *Schema 8 und 9*). Bei beiden Substanzen werden zunächst die Fragmente nach Abspaltung der einzelnen Substituenten registriert. Bruchstücke, die noch Brom enthalten, werden wegen der Registrierung von fast zwei gleich intensiven Peaks auf Grund der Isotopenverteilung durch zwei Zahlenangaben gekennzeichnet . So führt die Abspaltung von Chlor (Abbauweg B) zum Ion bei *m/e* 426/428, von Brom (Abbauweg D) zum Ion bei *m/e* 382, der Tosylgruppe (Abbauweg C) zum Ion bei *m/e* 306/308 und die Oniumspaltung der Trichlormethylgruppe (Abbauweg E 1) zum Ion bei *m/e* 344/346. Das Fragment nach Abspaltung der Hydroxylgruppe (Abbauweg A) bei *m/e* 444/446 ist dagegen nur bei **79** zu finden. Aus dem Fragment bei *m/e* 344/346 wird durch Abspaltung von HBr (Abbauweg E 2) das Ion bei *m/e* 264 gebildet, das bei **78** mit einer relativen Intensität von 56 %, bei **79** dagegen nur mit 6 % registriert wird.

Hier ist die RDA-Spaltung (Abbauweg E 3) aus dem Ion *m/e* 344/346 bevorzugt, die zum Basispeak von **79** bei *m/e* 222 führt (m* 344/346 → 222, ber. 142.44/143.27 gef. 142.5/143.3). Die Verbindung **78** müßte entsprechend ein Ion mit *m/e* 238 liefern, was aber nicht registriert wird und wahrscheinlich mit der Hydroxylgruppe in 7-Stellung zusammenhängt. Aus dem Ion bei *m/e* 222 wird das Tosylkation bei *m/e* 155 (m* 222 → 155, ber. 108.22 gef. 108.2) und daraus das Tropyliumion bei *m/e* 91 (m* 155 → 91, ber. 53.43 gef. 53.4) gebildet, aus dem weiterhin das Ion bei *m/e* 65 entsteht. Bei der Verbindung **79** ist ein weiteres RDA-Spaltproduktbei *m/e* 338 zu finden, das aus dem $M\text{-}1^{1+}$-Ion gebildet wird (Abbauweg F). Bei **78** wird der Basispeak dagegen wie bei den anderen Umlagerungsprodukten und der Ausgangsverbindung **75** durch das Tropyliumion bei *m/e* 91 gebildet. Die Abbauten der Umlagerungsprodukte **76** und **77** erfolgen analog *Schema 8*. Beim Abbauweg D werden entsprechend bei **76** CH_3OH und bei **77** HCl abgespalten. In der *Tabelle 16* sind die Abbauprodukte von **75** - **79** mit ihren relativen Intensitäten aufgeführt.

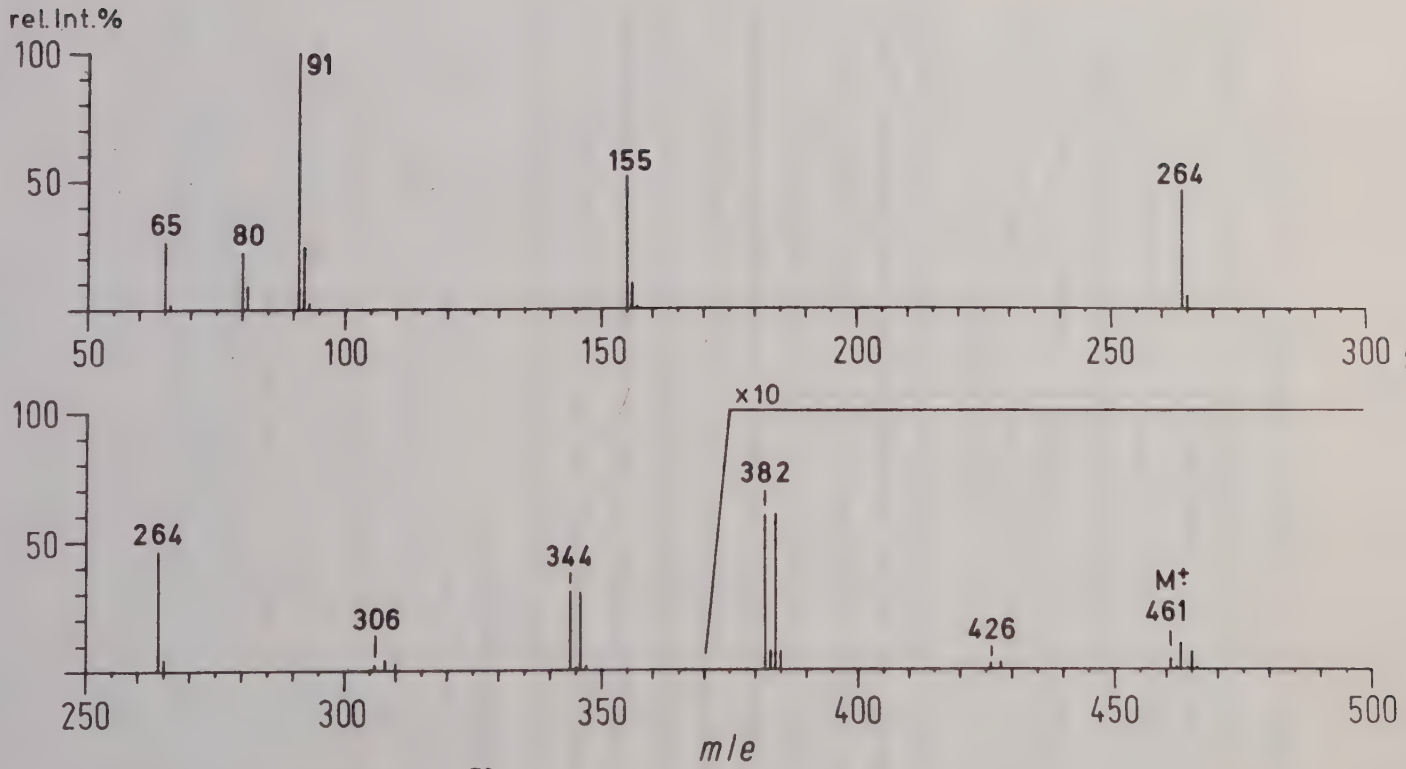
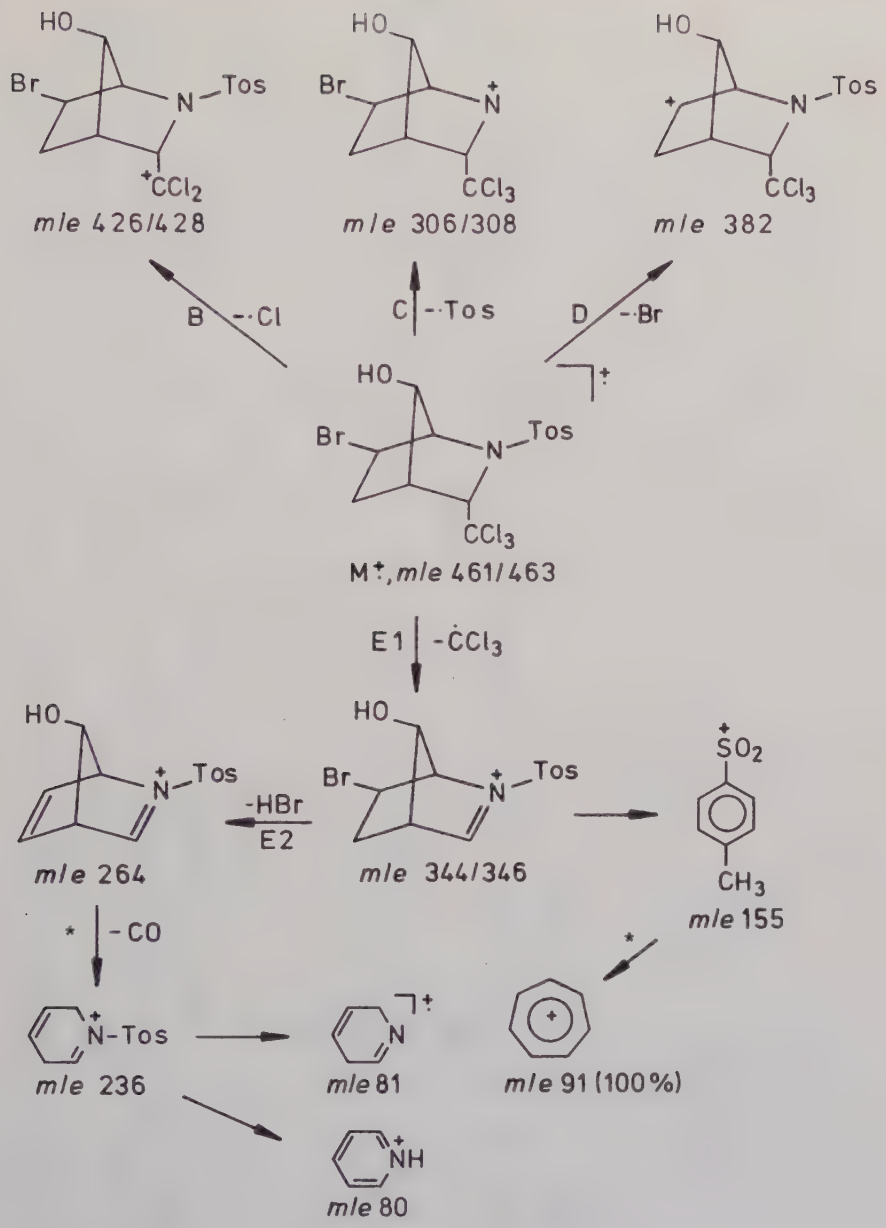


Abbildung 9: **MS - Spektrum von 78**



Schema 8: Massenspektrometrischer Abbau von **78**

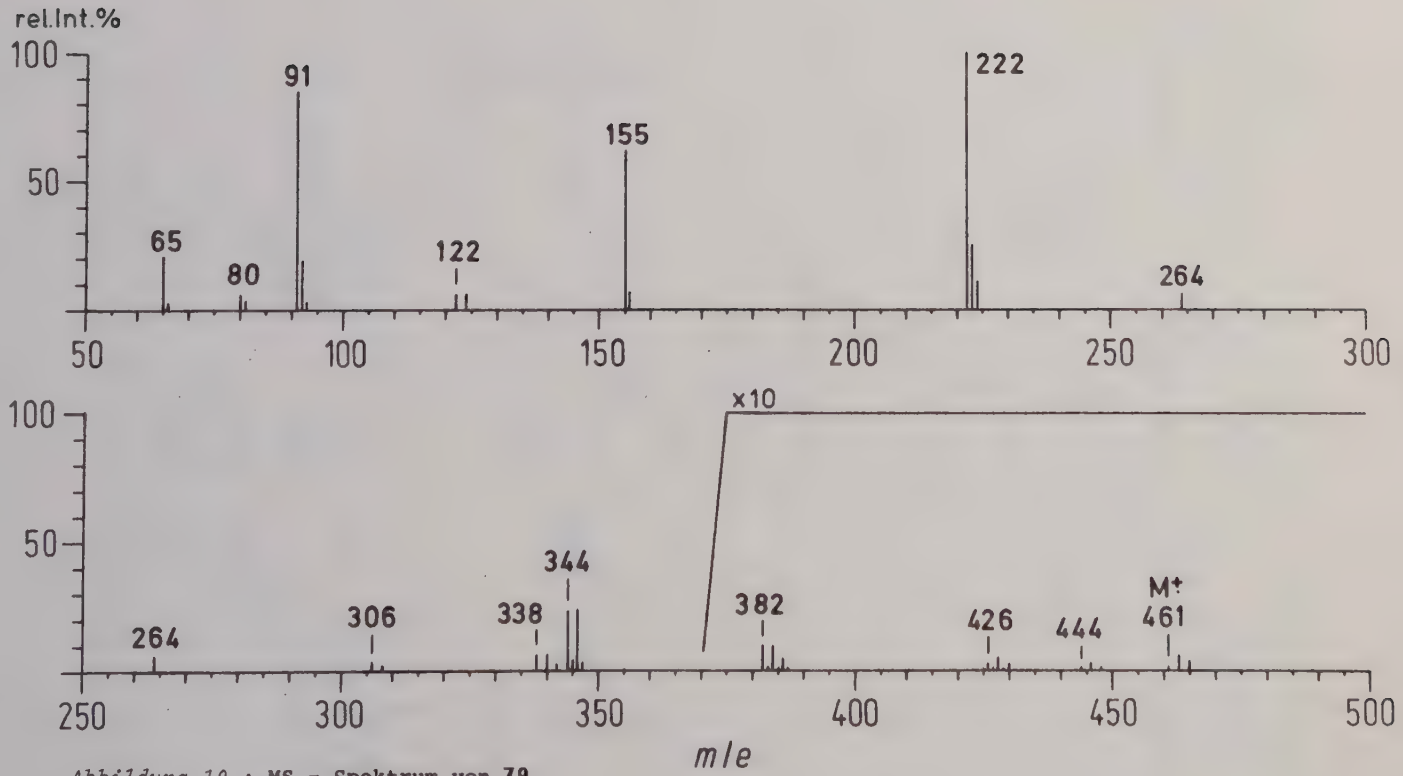
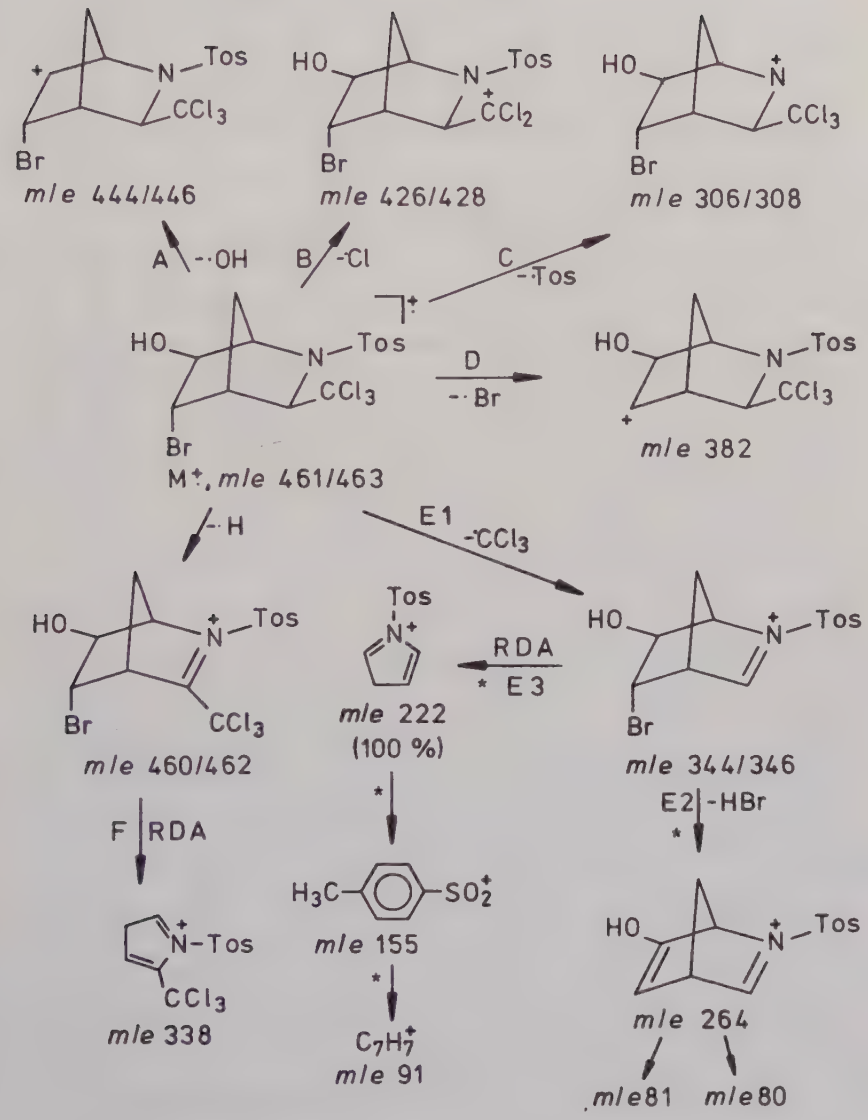


Abbildung 10 : **MS - Spektrum von 79**



Schema 9: Massenspektrometrischer Abbau von **79**

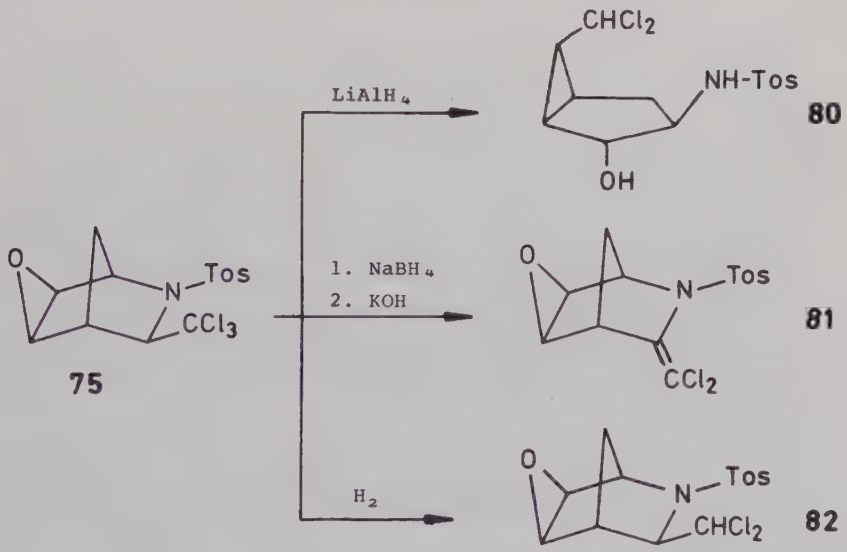
	Abbau					
Nr.	A (M^+-OH)	B (M^+-Cl)	C (M^+-Tos.)	D (M^+-R)	E 1 (M^+-CCl_3)	E 2 (E1-R)
75	-	346 (0.4)	226 (2.0)	-	264 (48)	(-HTos.) 108 (26)
76	-	378 (0.1)	258 (9)	(-CH_3OH) 381 (4)	296 (16)	(-CH_3OH) 264 (86)
77	-	382 (0.2)	262 (7)	(-HCl) 381 (0.3)	300 (18)	(-HCl) 264 (20)
78	-	426/428 (0.2)	306/308 (2)	(-Br) 382 (6)	344/346 (30)	(-HBr) 264 (56)
79	444/446 (0.1)	426/428 (0.2)	306/308 (2)	(-Br) 382 (6)	344/346 (23)	(-HBr) 264 (6)

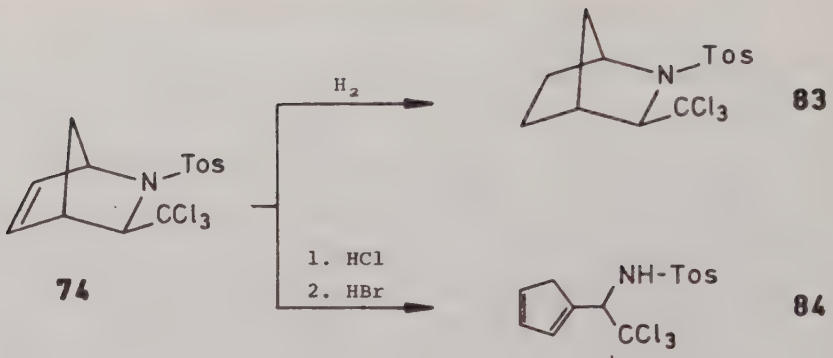
	E 3 (RDA)	F (RDA)	155	91	65	80	81
75	-	-	(39)	(100)	(19)	(12)	(24)
76	-	-	(32)	(100)	(32)	(42)	(25)
77	-	-	(32)	(100)	(34)	(20)	(7)
78	-	-	(52)	(100)	(26)	(22)	(7)
79	222 (100)	338 (6)	(62)	(85)	(21)	(6)	(4)

Tabelle 16: Fragmente (*m/e*) von **75 - 79** und ihre rel.Int.(%)

2.3.1.2. Reduktion und Hydrolyse von **75** und **74**

Da durch die Behandlung mit Säuren keine Umlagerung des Epoxids in das Keton zu erreichen war, wurde nun versucht, dieses zum Alkohol zu reduzieren, was gleichzeitig analog STETTER u.a.[97] zum freien Amin führen sollte. Außerdem sollte versucht werden, die olefinische Verbindung **74** zu hydrieren bzw. zu hydrolysieren, um den Tosylrest abzuspalten. Die bei diesen Reaktionen erhaltenen Produkte sind im *Schema 10* und in der *Tabelle 14* aufgeführt. Die Strukturaufklärungen der Verbindungen **80** - **84** erfolgte durch die Elementaranalyse, IR-, MS-, ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie. Gemeinsam erfaßbare Daten sind in den *Tabellen 17* (^{1}H-NMR-Daten) *und 18* (MS-Daten) aufgeführt, sonst werden sie bei den einzelnen Verbindungen erläutert.

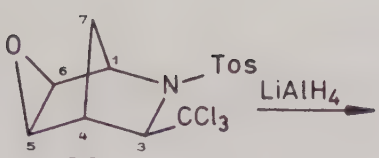




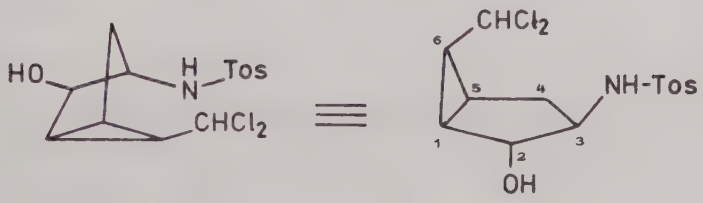
Schema 10

2.3.1.2.1. N-(*endo*-6-Dichlormethyl-*exo*-2-hydroxy-bicyclo[3.1.0.]-hex-3-yl)-*endo*-p-toluolsulfonamid (**80**)

Die Umsetzung von **75** mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Diäthyläther wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, da bei zu langen Reaktionszeiten keine isolierbaren Produkte erhalten wurden. Als Fließmittel diente ein Gemisch von Chloroform, Benzol und Aceton (8 + 2 + 2, R_f = 0.22). Unter Reduktion des Epoxidringes und Umlagerung des cyclischen Systems ist wahrscheinlich die Verbindung **80** entstanden, wobei gleichzeitig die Trichlormethylgruppe zur Dichlormethylgruppe reduziert wurde, der Tosylrest aber erhalten blieb.



75



80

Die postulierte Struktur wird durch spektroskopische Untersuchungen gestützt. So werden im IR-Spektrum bei 3435 cm^{-1} und 3130 cm^{-1} zwei breite Banden registriert, die der OH- und der NH-Funktion zuzuordnen sind. Übereinstimmend werden im ^{1}H-NMR-Spektrum zwei gegen D_2O austauschbare Signale registriert. Das Proton am Stickstoff liefert ein Dublett bei 5.13 ppm mit J = 7 Hz durch Kopplung mit dem benachbarten Proton. Das Proton der Hydroxylgruppe erscheint als austauschbares Signal bei 1.9 ppm. Es muß also eine Spaltung einer C-N-Bindung im Ring der Ausgangsverbindung erfolgt sein. Bei einer Spaltung zwischen C-1 und Stickstoff müßte im ^{1}H-NMR-Spektrum die chemische Verschiebung des Protons in 3-Stellung bei tieferem Feld liegen und als Aufspaltung ein Doppeldublett zu erkennen sein. Bei einer Spaltung zwischen C-3 und Stickstoff und Öffnung des Epoxidringes

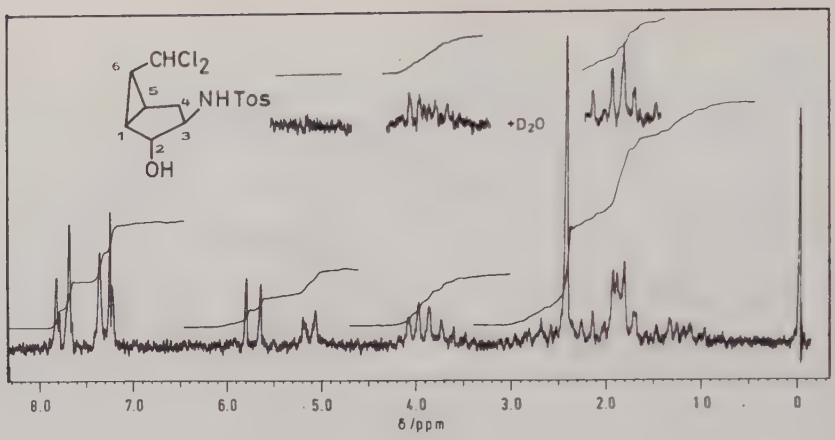


Abbildung 11: ^{1}H-NMR-Spektrum von **80** in $CDCl_3$ (60 MHz)

zur anderen Seite hätte sich ein Bicyclo[2.2.1.]hexan bilden können. In diesem System würden sich aber durch die Winkelverhältnisse wieder weniger stark gekoppelte Signale zeigen[98]. Außerdem wird im ^{1}H-NMR-Spektrum nicht mehr das für **75** und andere 2-Azabicyclo[2.2.1.]heptane typische AB-System der geminalen Protonen in 7-Stellung registriert. Ebenso fehlt das scharfe Signal eines *exo*-3-Protons. Dagegen sind sowohl im 60 MHz- als auch im 100 MHz-Spektrum die stark aufgespaltenen Signale eines Bicyclo[3.1.0.]hexans[99] zu erkennen. Die Signale der Protonen am C-2 und C-3 liegen bei 3.4 - 4.2 ppm und verändern sich nach Austausch der aciden Protonen mit D_2O. Das Dublett bei 5.72 ppm mit J = 9 Hz ist dem Proton der Dichlormethylgruppe zuzuordnen. Es wird um etwa 0.5 ppm bei höherem Feld

registriert als das Proton der Dichlormethylgruppe in Verbindung **82** (siehe Kapitel 2.3.1.2.3.) und hat eine wesentlich größere Kopplungskonstante, was dem veränderten Ringsystem zuzuschreiben ist. Durch Einstrahlung einer Störfrequenz konnte der Kopplungspartner bei 2.5 - 3.0 ppm ermittelt werden. Chemische Verschiebung und Komplexizität dieses Signals sprechen ebenfalls für eine Spaltung der Bindung zwischen C-3 und Stickstoff in der Ausgangsverbindung und Ausbildung einer neuen Bindung zum Kohlenstoff. Im Bereich von 0.7 - 2.4 ppm werden die restlichen vier Protonen registriert, deren genaue Zuordnungen nur durch sehr ausführliche Untersuchungen zu klären wäre.

Das Massenspektrum von **80** spricht ebenfalls für die oben angegebene Struktur, in der keine Oniumspaltung der Dichlormethylgruppe zum Stickstoff erfolgen kann. Das entsprechende Bruchstück wird daher nur mit einer relativen Intensität < 1 % registriert.

2.3.1.2.2. 3-(Dichlormethylen)-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**81**)

Bei der Umsetzung mit Natriumborhydrid in siedendem Äthanol erfolgte eine Abspaltung von Chlorwasserstoff unter Erhalt des Epoxidringes zu Verbindung **81** (*Schema 10* und *Tabelle 14*), die auch beim Erhitzen des Epoxids **75** mit äthanolischer Kalilauge entstand. Die Struktur von **81** wurde durch IR-, ^{1}H-NMR- (*Tabelle 17*), ^{13}C-NMR- und MS-Spektrometrie geklärt.

Der massenspektrometrische Abbau von **81** verläuft zum Teil anders als bei den anderen Substanzen dieser Reihe und soll deshalb erläutert werden (*Schema 11*). Die analog *Schema 6* entstehenden Fragmente sind in der *Tabelle 18* aufgeführt. Aus dem Molekülion wird SO_2 abgespalten (Abbauweg D), was zum Fragment bei *m/e* 281 führt, dessen Bruttoformel durch Hochauflösung gesichert wurde. Dieser Abbau wurde bei den anderen Verbindungen nicht beobachtet, ist aber z.B. für Tolbutamid beschrieben worden[100]. Die Entstehung des Fragments bei *m/e* 246 aus dem Molekülion wird durch die Existenz des metastabilen Peaks bei *m/e* 175.5 (ber. 175.41) gesichert. Die Bruttoformel des Fragmentes konnte durch Hochauflösung geklärt werden, aus der hervorgeht, daß SO_2Cl abgespalten worden ist. Als Mechanismus wäre eine Umlagerung des Aromaten an den Stickstoff unter Abspaltung von SO_2Cl denkbar (Abbauweg E 1). Aus dem Fragment

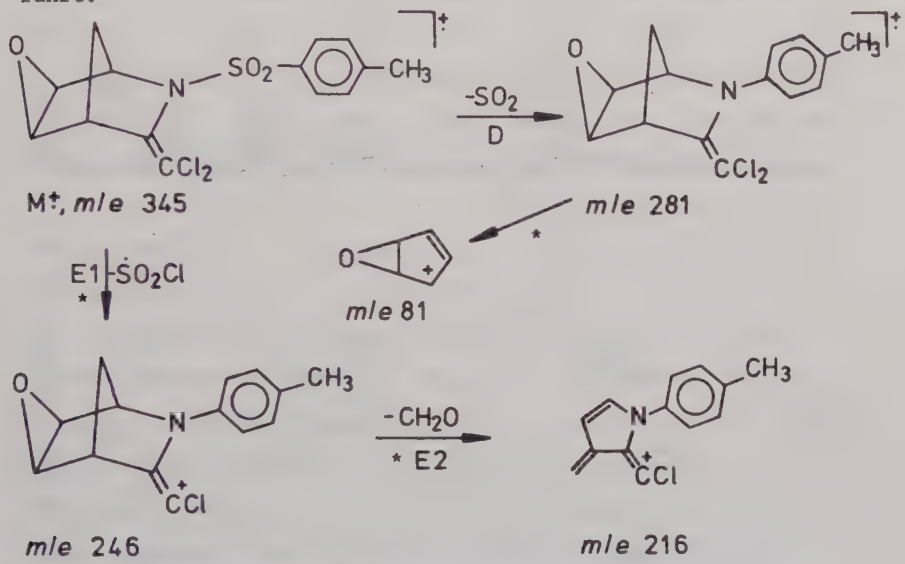
Nr.	Protonen in Stellung									
	1	3	4	5n	5x	6n	6x	7	7'	8
81	4.75 m(1)	-	3.75 m(1)	3.52 dd(1) $J_{5n,6n}$=4 $J_{5n,7'}$=1.5	-	3.78 dd(1) $J_{5n,6n}$=4 $J_{6n,7'}$=1.5	-	1.40 AB $J_{7,7'}$=11	1.80 AB $J_{7,7'}$=11 $J_{5n,7'}$<1 $J_{6n,7'}$<1	-
82	4.18 m(1)	3.74 m(1)	3.30 m(1)	3.30 d(1) $J_{5n,6n}$=3.5 $J_{5n,7}$<1	-	3.52 d(1) $J_{5n,6n}$=3.5 $J_{6n,7}$<1	-	1.57 AB $J_{7,7'}$=11	2.05 AB $J_{7,7'}$=11 $J_{5n,7'}$<1 $J_{6n,7'}$<1	6.23 d(1) $J_{3,8}$=3
83	4.58 m(1)	4.33 s(1)	3.18 m(1)	1.5 - 2.5 m(4)				1.36 AB $J_{7,7'}$=11 $J_{5x,7}$<1 $J_{6x,7}$<1	2.68 AB $J_{7,7'}$=11 $J_{5n,7'}$<1 $J_{6n,7'}$<1	-

Tabelle 17: ^{1}H-NMR-Daten von **81 - 83**

Nr.	Abbau A (M^+-OH)	B (M^+-Cl)	C (M^+-Tos.)	D (M^+-R)	E1 (M^+-R')	E2 (E1-R)
80	332 (0.1)	314 (0.1)	194 (2)	305 (20)	($-CHCl_2$) 266 (0.7)	-
81	-	310 (0.2)	190 (2)	($-SO_2$) 281 (0.5)	($-SO_2Cl$) 246 (19)	($-CH_2O$) 216 (6)
82	-	312 (3)	192 (9)	-	($-CHCl_2$) 264 (41)	(-HTos.) 108 (31)
83	-	332 (0.8)	212 (0.4)	-	250 (100)	-
84	-	(-HCl) 329 (5)	210 (2)	($-C_5H_5$) 300 (2)	248 (100)	($-C_5H_5$) 182 (2)
	E 3 (RDA)	155	91	65	80	81
80	-	(42)	(100)	(29)	(8)	(3)
81	-	(82)	(100)	(34)	(3)	(11)
82	-	(38)	(100)	(24)	(14)	(31)
83	222 (44)	(44)	(76)	(20)	-	-
84	-	(71)	(85)	(39)	-	-

Tabelle 18: Fragmente von **80** - **84** und ihre rel.Int. (%)

bei *m/e* 246 wird HCHO abgespalten, was bei den anderen Epoxiverbindungen nicht beobachtet wurde, aber ebenfalls durch Hochauflösung abgesichert ist (Abbauweg E 2). Hierdurch wird das Fragment bei *m/e* 216 gebildet (m* 246 → 216, ber. 189.66 gef. 190.0). In der *Tabelle 19* sind die berechneten und die durch Hochauflösung ermittelten Massen dieser Fragmente aufgeführt.



Schema 11: Massenspektrometrischer Abbau von **81**

Zuordnung	ber. Masse	gef. Masse	Bruttoformel
$M^{+\cdot}$	344.9991	345.0038	$C_{14}H_{13}NO_3S^{35}Cl_2$
$M^{+\cdot} - SO_2$	281.0372	281.0419	$C_{14}H_{13}NO^{35}Cl_2$
$M^{+\cdot} - SO_2Cl$	246.0683	246.0685	$C_{14}H_{13}NO^{35}Cl$
246 - HCHO	216.0578	216.0585	$C_{13}H_{11}N^{35}Cl$

Tabelle 19: Daten der Hochauflösung von **81**

Als zusätzlicher Beweis für die postulierte Struktur soll das ^{13}C-NMR-Spektrum abgebildet und erläutert werden.

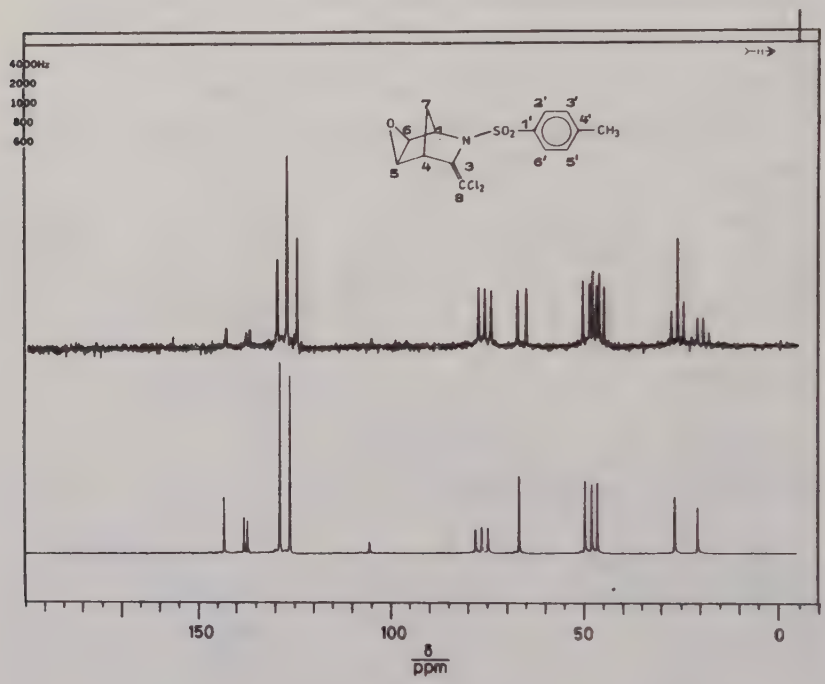


Abbildung 12: ^{13}C-NMR-Spektrum von **81** in $CDCl_3$ (20 MHz);unten breitbandentkoppelt, oben "off-resonance"-entkoppelt

Das quartäre C-3 erscheint bei tiefstem Feld bei 143.7 ppm,bedingt durch die Doppelbindung und den benachbarten Amidstickstoff. In der Ausgangssubstanz **75** wird das C-3 bei 73.8 ppm regi-

striert. Die Linien bei 138.5 und 137.6 ppm entsprechen den quartären aromatischen Kohlenstoffen C-1' und C-4', während die Signale bei 129.2 ppm den zwei äquivalenten tertiären Kohlenstoffen C-2' und C-6' und bei 126.6 ppm C-3' und C-5' entsprechen, die im "off-resonance"-Spektrum als zwei sich überlagernde Dubletts erscheinen. Bei 105.9 ppm wird das Signal des Kohlenstoffs der Dichlormethylengruppe registriert, das erst durch eine Pulsfolge von 2 - 3 sec nachweisbar war (2 Stunden). Die Trichlormethylgruppe der Ausgangsverbindung **75** erscheint bei 100.7 ppm und ist ebenfalls von geringer Intensität. Dichlormethylengruppen werden in der Regel bei 120 - 126 ppm registriert[101]. Durch den abschirmenden Effekt des Stickstoffs auf den β-Kohlenstoff aber wird dieser zu höherem Feld verschoben (für Amidstickstoff - 29.2 ppm[102]). Die abschirmende Wirkung der Chloratome ihrerseits auf den β-Kohlenstoff ist wesentlich geringer (- 6.1 ppm[102]). Die Signale von C-1 bei 67.4 ppm (vorher 67.4 ppm), C-6 bei 50.4 ppm (vorher 51.8 ppm), C-5 bei 48.6 ppm (vorher 49.4 ppm) und C-4 bei 47.1 ppm (vorher 45.5 ppm) liefern im "off-resonance"-Spektrum Dubletts. Das sekundäre C-7 kommt bei 27.2 ppm (vorher 32.1 ppm) zur Resonanz und liefert im "off-resonance"-Spektrum ein Triplett. Der Kohlenstoff der aromatischen Methylgruppe wird bei 21.3 ppm (vorher 21.3 ppm) registriert und liefert im "off-resonance"-Spektrum ein Quartett.

2.3.1.2.3. *exo*-3-Dichlormethyl-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**82**)

Die Hydrierung der äthanolischen Lösung des Epoxids **75** mit Hilfe von Platindioxid als Katalysator, bei Raumtemperatur, Normaldruck und einer Reaktionszeit von 3 d ergab Verbindung **82**, wobei lediglich die Trichlormethylgruppe zur Dichlormethylgruppe reduziert wurde (*Schema 10* und *Tabelle 14*). Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint das Proton der Dichlormethylgruppe bei 6.25 ppm als scharfes Dublett durch Kopplung mit dem *endo*-3-H mit $J_{3,8}$ = 3 Hz. Dieses liefert ein Dublett bei 3.74 ppm mit der gleichen Kopplungskonstanten. Das AB-Spektrum bei 3.30 ppm und 3.25 ppm mit J = 4 Hz ist den Protonen in 5- und 6-Stellung zuzuordnen. Bei 4.18 ppm und 3.30 ppm erscheinen die Multipletts der Protonen in 1- und 4-Stellung. Das AB-Spektrum der Protonen in 7-Stellung wird bei 1.57 und 2.05 ppm registriert ($J_{7,7'}$ = 11 Hz). Die Signale sind gegenüber der Ausgangsverbindung **75** zu höherem Feld verschoben, was durch verminderten Anisotropieffekt zu erklären ist. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist in *Abbildung 13* wiedergegeben.

Der massenspektrometrische Abbau erfolgt analog der Verbindung **75** (*Schema 6*, Seite 59 und *Tabelle 18*, Seite 80)

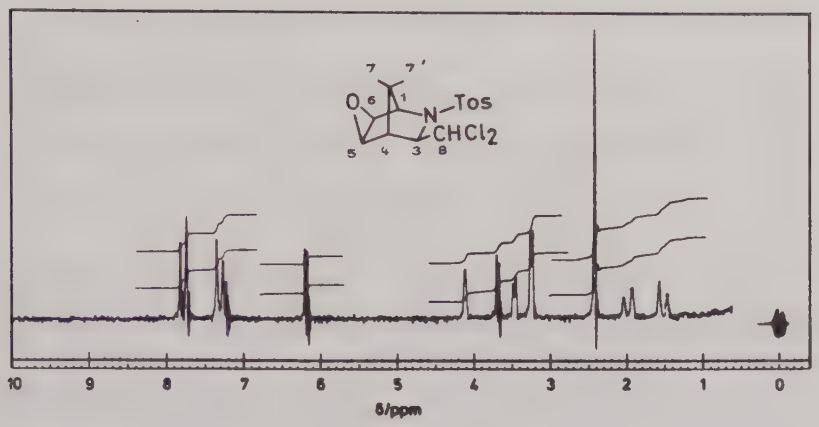
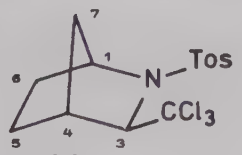


Abbildung 13: ^{1}H-NMR-Spektrum von **82** in $CDCl_3$ (100 MHz)

2.3.1.2.4. *exo*-3-Trichlormethyl-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**83**)

Die olefinische Verbindung **74** wurde in Äthanol mit Verwendung von Platindioxid als Katalysator hydriert. Nach 2 h war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. In der Kälte fielen aus der filtrierten Lösung weiße Kristalle aus (**83**).



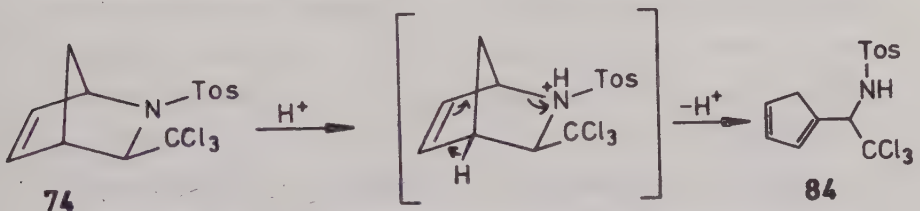
83

Im ^{1}H-NMR-Spektrum sind keine olefinischen Protonen zu sehen. Die vier Protonen in 5- und 6-Stellung erscheinen als Multiplett im Bereich von 1.5 - 2.5 ppm. Das *endo*-3-H gibt ein Singulett bei 4.33 ppm. Die Verschiebung zu tieferem Feld gegenüber der olefinischen Verbindung **74** um 0.27 ppm ergibt sich aus dem Fehlen der Doppelbindung. Durch Anisotropie der Doppelbindung werden *exo*-Protonen zu tieferem und *endo*-Protonen zu höherem Feld verschoben[103]. Bei der Hydrierung von 5-substituierten Norbornenderivaten dagegen erfahren beide Protonensorten eine Verschiebung zu höherem Feld[104]. Die Protonen in 1- und 4-Stellung werden zu höherem Feld nämlich nach 4.58 ppm ($\Delta\delta$ = 0.32 ppm) bzw. 3.18 ppm ($\Delta\delta$ = 0.5 ppm) verschoben und die Protonen in 7-Stellung zu höherem Feld nach 2.68 ppm ($\Delta\delta$ = 0.02 ppm) und 1.36 ppm ($\Delta\delta$ = 0.12 ppm) (*Tabelle 17*).

Der massenspektrometrische Abbau erfolgt analog dem *Schema 9*. Die Oniumspaltung der Trichlormethylgruppe liefert den Basispeak bei *m/e* 250, aus dem durch RDA-Spaltung ebenfalls das Bruchstück mit *m/e* 222 gebildet wird (m* 250 → 222, ber. 197.14 gef. 197.1). Aus diesem entsteht durch Abspaltung des Tosylrestes ein Pyrrolkation mit *m/e* 67 (15 %) (*Tabelle 18*).

2.3.1.2.5. N-[1-(1,3-Cyclopentadienyl)-2,2,2-trichloräthyl]-p-toluolsulfonamid (**84**)

Beim Erhitzen von **74** mit äthanolischer Chlorwasserstoff- bzw. Bromwasserstofflösung erfolgte eine Ringspaltung zu **84**, die nach folgendem Mechanismus verlaufen sein kann.



74 **84**

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint bei 5.98 ppm das acide Proton am

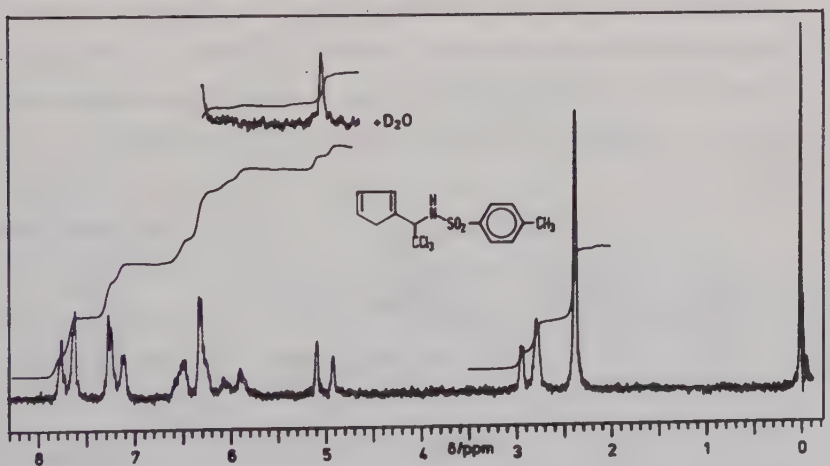
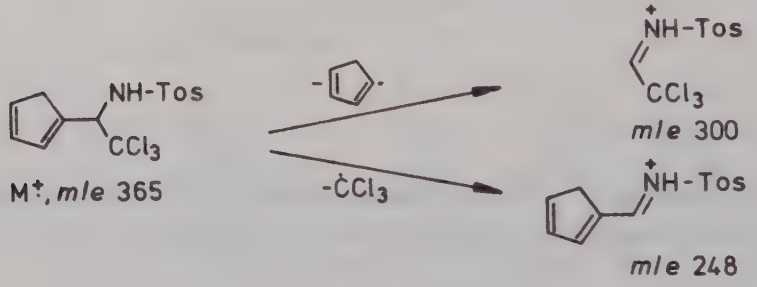


Abbildung 14: ^{1}H-NMR-Spektrum von **84** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Stickstoff als Dublett mit J = 10 Hz. Das Dublett des Protons am benachbarten C-Atom bei 5.0 ppm ist durch allylische Kopplung leicht angespalten und liefert nach Austausch des aciden Protons mit D_2O nahezu ein Singulett. Diese Protonen bilden ein AB-System, bei dem das Signal des Protons am Stickstoff verbreitert ist. Die olefinischen Protonen des Cyclopentadienringes erscheinen im typischen Bereich von 6.15 - 6.65 ppm und die nicht olefinischen Protonen bei 2.86 ppm als Doppeldublett mit J_{gem} = 10 Hz und J_{allyl} = 1.5 Hz (*Tabelle 17*).

Im Massenspektrum erscheinen auf Grund der stabilisierenden Doppelbindungen $M^{+\cdot}$ und die Fragmente nach Abspaltung von HCl und des Tosylrestes mit großer relativer Intensität. Oniumspaltung liefert einerseits unter Abspaltung des Cyclopentadienradikals das Fragment bei *m/e* 300 und andererseits unter Abspaltung der Trichlormethylgruppe den Basispeak bei *m/e* 248 (m* 365 → 248, ber. 168.50 gef. 168.5) (*Tabelle 18*).

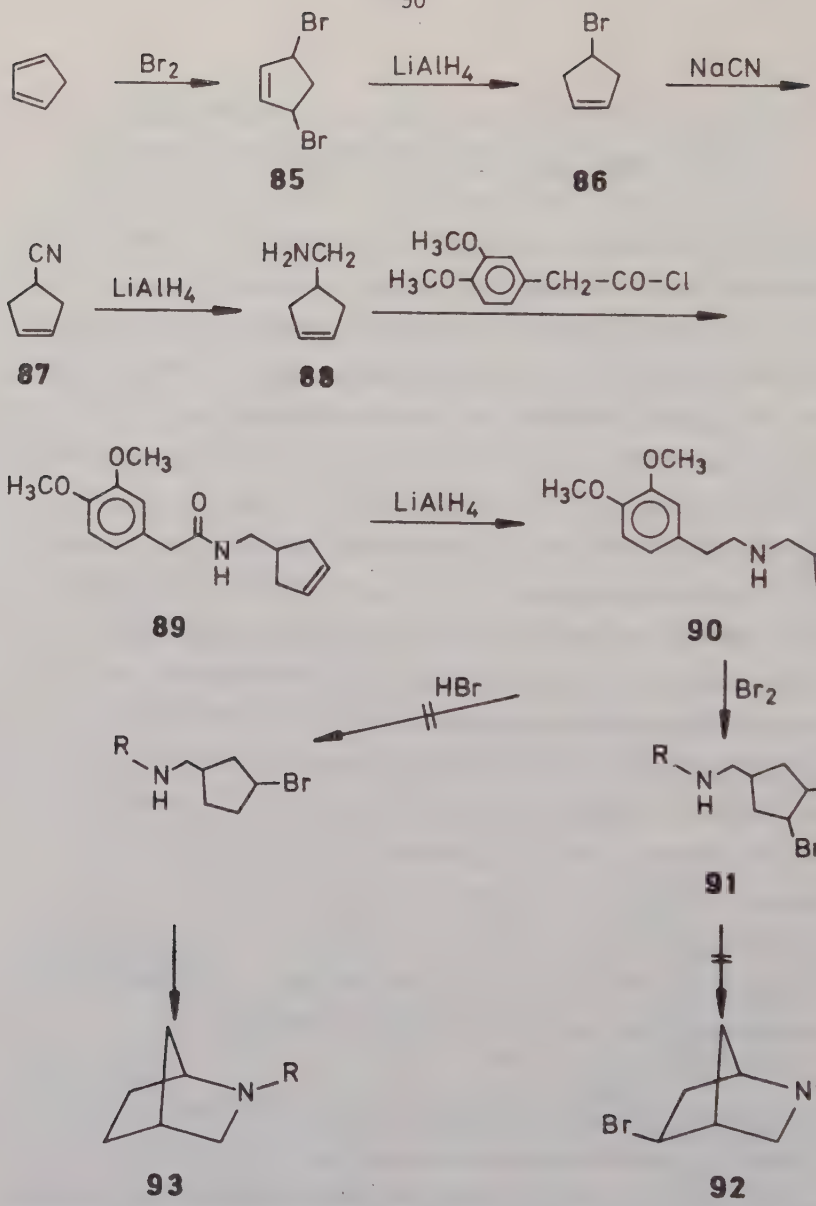


Schema 12 : Massenspektrometrischer Abbau von **84**

2.3.2. Herstellung von N-(3-Cyclopentenyl)-methyl-N-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-amin (**90**) und seine Bromierung

Analog der Synthese von GASSMANN und HECKERT[76] wurde Cyclopentadien zum Dibromderivat **85** bromiert (*Schema 13*), mit Lithiumaluminiumhydrid in 4-Bromcyclopenten (**86**) und dieses mit Natriumcyanid in DMSO zum 4-Cyanocyclopenten (**87**) umgewandelt. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entstand das Amin **88** und durch Acylierung mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid die neue Verbindung **89**, die wiederum mit Lithiumaluminiumhydrid zu der Titelverbindung **90** reduziert wurde.
An die Doppelbindung der Verbindung **90** sollte nun Bromwasserstoff addiert und im Alkalischen der Ringschluß zu **93** vollzogen werden. Beim Einleiten von Bromwasserstoff in eine Lösung von **90** in Chloroform wurden aber nur nichttrennbare Substanzgemische erhalten. Dafür gelang die Addition von Brom an die Doppelbindung des Hydrochloridsalzes von **90** bei 0 °C in Chloroform zu **91**.Die Verbindung **91** wurde nun mit Natronlauge verschiedener Stärken bei Temperaturen von 0 - 100 °C und Reaktionszeiten von 0.5 - 10 h versetzt, was unter Ringschluß zu **92** führen sollte. Es wurden aber nur entweder Zersetzungsprodukte oder Ausgangssubstanz erhalten.

Die Strukturen der Verbindungen **89**, **90** und **91** wurden durch IR-, ^{1}H-NMR- und MS-Spektrometrie aufgeklärt. In der *Tabelle 20* sind die Verbindungen **89** - **91** mit ihren wichtigsten IR-Banden aufgeführt.



Schema 13 : Synthese von **89**, **90** und **91**

Nr.	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	Fp. / °C	IR-Banden in cm^{-1}
89	$C_{16}H_{21}NO_3$	275	97	NH-Amid 3420 CO-Amid 1650 (in $CHCl_3$)
90	$C_{16}H_{23}NO_2$	261	172 (HCl-Salz)	$>NH_2^+$ 2760 2930 (in KBr)
91	$C_{16}H_{23}Br_2NO_2$	419/421/423	220 (HCl-Salz)	$>NH_2^+$ 2780 2930 (in KBr)

Tabelle 20 : Verbindungen **89 - 91**

Für die Verbindung **89** sei das ^{1}H-NMR-Spektrum erläutert.

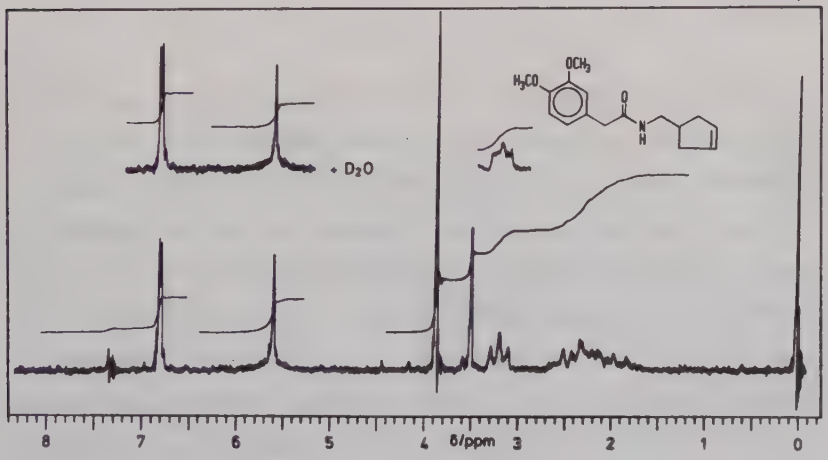
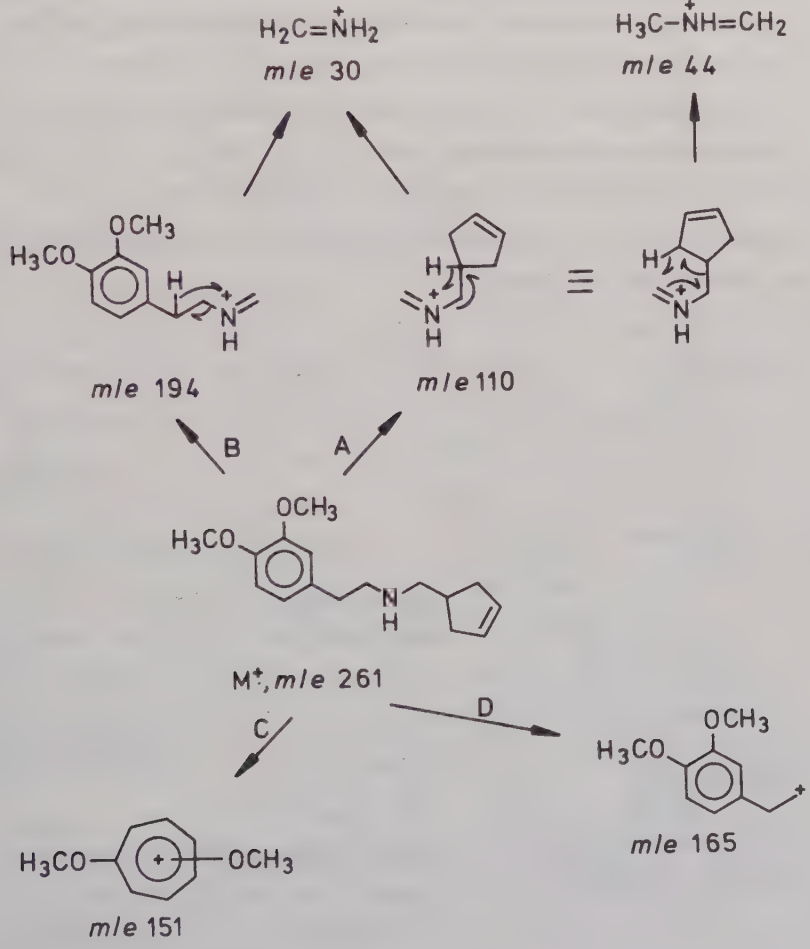


Abbildung 15: ^{1}H-NMR-Spektrum von **89** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Die drei aromatischen Protonen erscheinen als Multiplett bei 6.80 ppm und die zwei olefinischen Protonen als Singulett bei 5.60 ppm, wo auch das gegen D_2O austauschbare Signal des Protons am Stickstoff liegt. Die sechs Protonen der aromatischen Methoxygruppen werden bei 3.88 ppm als Singulett und die zwei Protonen der Methylengruppe zwischen den Aromaten und der Carbonylgruppe bei 3.50 ppm als Singulett registriert. Die Methylengruppe zwischen dem Cyclopentenring und dem Stickstoff zeigt ein leicht angespaltenes Triplett mit einer Kopplungskonstanten von 6 Hz, das nach dem Austausch mit D_2O nicht mehr als Triplett zu erkennen ist, sondern ein breites angespaltenes Signal liefert. Die fünf alicyclischen Protonen des Cyclopentenringes erscheinen als breite Signalgruppe zwischen 1.6 - 2.7 ppm.

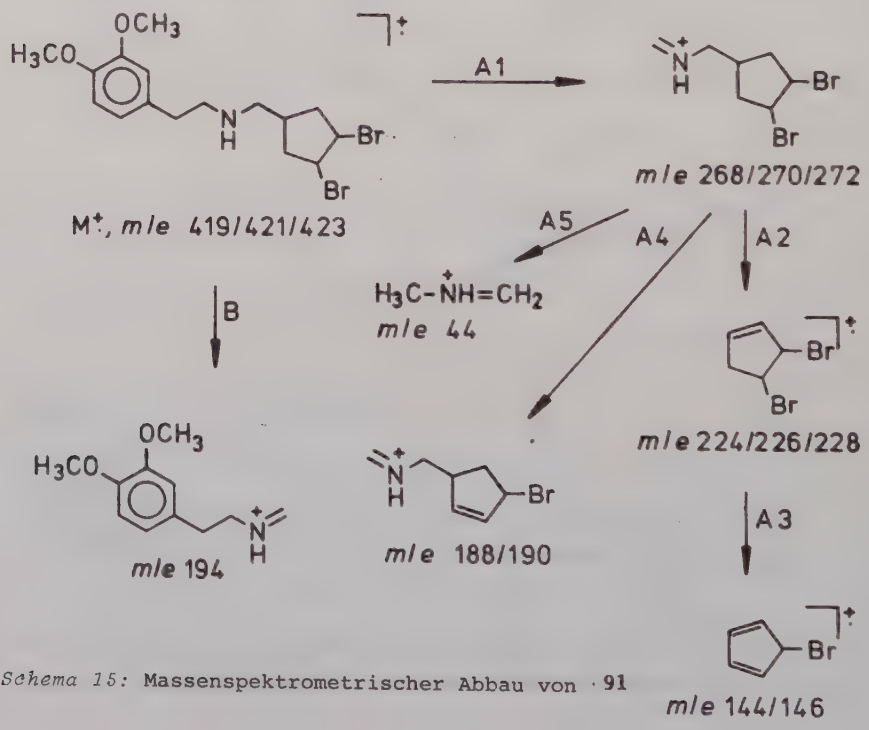
Die Struktur der Verbindung **90** wird besonders durch das MS-Spektrum gestützt, von dem die wichtigsten Abbauten im *Schema 14* aufgeführt sind. Bei dialkylierten Aminen kann die Oniumspaltung nach zwei Seiten erfolgen. Erfolgt sie zum nichtaromatischen Teil der Verbindung, so gibt es ein Ion mit *m/e* 110 (Abbauweg A), aus dem durch Abspaltung von Cyclopentadien der Basispeak bei *m/e* 44 gebildet wird, was die Existenz des metastabilen Peaks bei *m/e* 17.6 (ber. 17.60) bestätigt. Die Oniumspaltung zum aromatischen Teil der Verbindung führt zu einem Peak bei *m/e* 194, der aber nur geringe rel. Intensität aufweist (Abbauweg B). Aus beiden Oniumspaltprodukten kann unter

Oniumfolgewanderung das Ion mit *m/e* 30 gebildet werden. Tropyliumspaltung führt zu dem Ion bei *m/e* 151. Zum weiteren Abbau des Dimethoxytropyliumions siehe Kapitel 2.2.1.1. Der Peak bei *m/e* 165 entsteht ebenfalls analog.



Schema 14: Massenspektrometrischer Abbau von **90**

Die Struktur der Verbindung **91** wird ebenfalls durch den massenspektrometrischen Abbau bewiesen (*Schema 15*). Oniumspaltung liefert das Fragment bei *m/e* 194 mit geringer rel. Intensität und mit großer das bromhaltige Bruchstück bei *m/e* 268/270/272 aus dem durch Abspaltung von HBr das Fragment bei *m/e* 188/190 (Abbauweg A 4) einerseits und andererseits der Basispeak bei *m/e* 44 (Abbauweg A 5) und ein Dibromcyclopentenkation bei *m/e* 224/226/228 gebildet werden (Abbau A 2). Abbau A 3 führt durch Abspaltung von HBr aus dem Ion *m/e* 224/226/228 zum Ion bei *m/e* 144/146. Analog Verbindung **90** erfolgt die Bildung der Ionen bei *m/e* 30 und *m/e* 151.

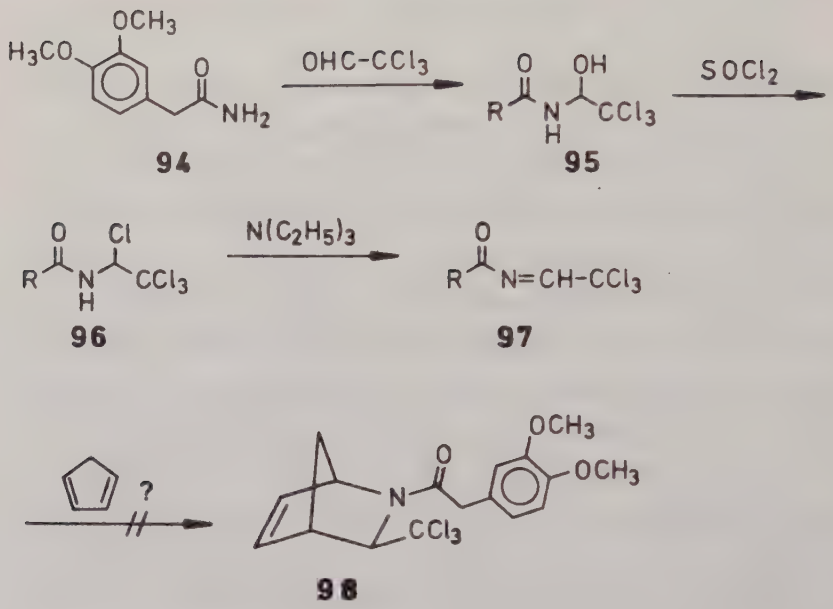


Schema 15: Massenspektrometrischer Abbau von **91**

2.3.3. N-(2,2,2-Trichloräthyliden)-2,3-dimethoxyphenylacetamid (**97**)

WEYGAND u.a.[105] stellten N-(2,2,2-Trichloräthyliden)-acetamid her, das nach RAASCH[86] mit Cyclopentadien zum 2-Azabicyclo-[2.2.1.]heptanderivat reagiert. Analog [106] stellte ich durch Erhitzen von Trichloracetaldehyd mit 3,4-Dimethoxyphenylacetamid (**94**) ohne Lösungsmittel die Verbindung **95** her (*Schema 16*). Durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Methylenchlorid bei Siedehitze analog [107] wurde **95** in Verbindung **96** überführt, die mit Triäthylamin unter HCl-Abspaltung zu Verbindung **97** reagierte. Dazu wurde eine Benzollösung von **96** mit frisch über Natrium destilliertem Triäthylamin in Benzol versetzt, 30 min gerührt, vom Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert, eingeengt und sofort im Kugelrohr bei 0.1 Torr destilliert. Die Aktivierung der Doppelbindung durch die benachbarten Substituenten sollte ausreichend sein, um mit Cyclopentadien eine Diels-Alder-Reaktion einzugehen. Bei mehrmaligen Versuchen, die frisch hergestellte Verbindung **97** mit Cyclopentadien durch Erhitzen in Benzol umzusetzen, zeigten die Massenspektren der Reaktionsprodukte, daß die Verbindung **98** entstanden war. Sie konnte aber weder durch Kristallisation noch durch Chromatographie rein erhalten werden.

Die Strukturaufklärung der Verbindungen **95** - **97** erfolgte durch die IR-, MS- und ^{1}H-NMR-Spektroskopie. Die wichtigsten IR-Banden sind in der *Tabelle 21* aufgeführt.



Schema 16: Synthese von **95 - 97**

Nr.	Summenformel	Mol.-Masse (ms)	Fp. / °C	IR-Banden in cm^{-1}
95	$C_{12}H_{14}Cl_3NO_4$	341	148	NH: 3275 OH: 3400 br CO: 1640 (in KBr)
96	$C_{12}H_{13}Cl_4NO_3$	359	155	NH: 3270 CO: 1650 (in KBr)
97	$C_{12}H_{12}Cl_3NO_3$	323	-	C=N:1710 br CO: 1670 br ($CHCl_3$)

Tabelle 21: Verbindungen **95 - 97**

Die ^{1}H-NMR-Daten sind in der *Tabelle 22* zusammengefaßt.

Nr. Lsgsm.	$-OCH_3$	$-CH_2-Ar$	Arom.	$-CH-CCl_3$	-NH-	-OH
95 [D_6]DMSO	3.75 s (6)	3.52 s (2)	6.86 m (3)	5.75 dd (1) $J_{CH,NH}$=9 $J_{CH,OH}$=6	8.76 d (1) J = 9	7.62 d (1) J = 6
96 $CDCl_3$	3.86 s (6)	3.64 s (2)	6.80 m (3)	6.58 m (1)	6.58 (1) br	-
97 $CDCl_3$	3.93 s (6)	3.85 s (2)	6.86 m (3)	7.52 s (1)	-	-

Tabelle 22: ^{1}H-NMR-Daten von **95 - 97**

Zusätzlich sei das ^{1}H-NMR-Spektrum von **95** abgebildet und erläutert.

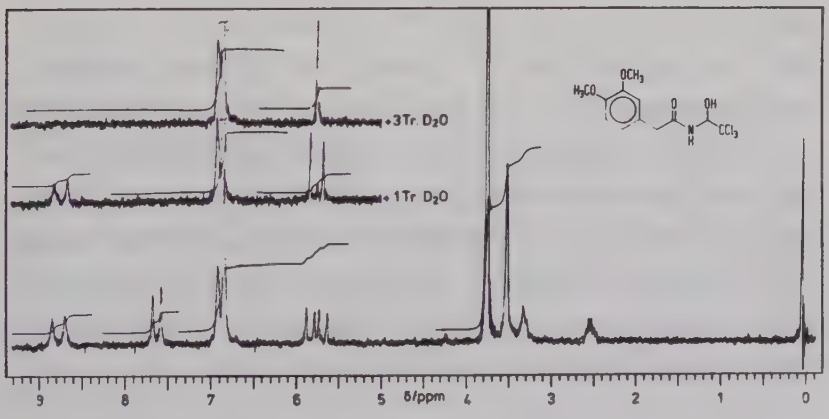


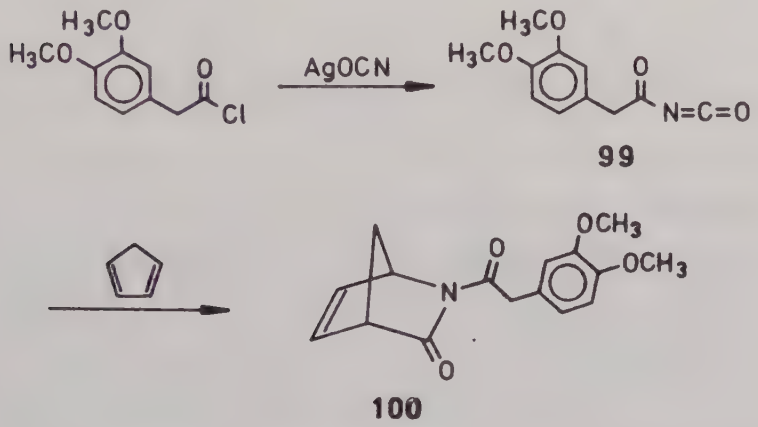
Abbildung 16: ^{1}H-NMR-Spektrum von **95** in [D_6]DMSO (60 MHz)

Bei 3.52 ppm ist das Singulett der zwei Protonen der Methylengruppe registriert. Das Singulett bei 3.75 ppm ist den Protonen der aromatischen Methoxygruppen zuzuordnen und das Signal bei 6.86 ppm den drei aromatischen Protonen. Das Proton am Kohlenstoff neben der Trichlormethylgruppe zeigt ein Doppeldublett bei 5.75 ppm durch die Kopplung mit dem Proton am Stickstoff (J = 9 Hz) und mit dem Proton der Hydroxylgruppe (J = 6 Hz), das ein Dublett mit der gleichen Kopplungskonstante bei 7.62 ppm bildet. Das Proton am Stickstoff liefert ein Dublett bei 8.76 ppm (J = 9Hz). Nach Zugabe von D_2O verschwindet zunächst das Signal der Hydroxylgruppe, und das benachbarte Proton liefert ein Dublett mit J = 9 Hz. Durch weitere D_2O-Zugabe wird das Proton am Stickstoff ausgetauscht und bei 5.75 ppm nur noch ein Singulett registriert.

In den Massenspektren der Verbindung **95 - 97** werden die Molekülionen mit relativen Intensitäten < 1 % registriert. Ebenfalls von geringen relativen Intensitäten sind die Fragmente nach Chlorabspaltung. Eine Abspaltung der Trichlormethylgruppe wird nicht registriert. Dagegen findet eine Rückspaltung zum 3,4-Dimethoxyphenylacetamid statt, das bei *m/e* 195 registriert wird. Das Ion bei *m/e* 178 wird durch Spaltung der Amidbindung unter H-Wanderung gebildet, wie in Kapitel 2.2.1.1. besprochen und im *Schema 2* abgebildet. Den Basispeak liefert bei allen Verbindungen das Dimethoxytropyliumion bei *m/e* 151.

2.3.4. 3,4-Dimethoxyphenylacetylisocyanat (**99**)

Als weiteres Philodien sollte das Isocyanat **99** mit Cyclopentadien zu **100** umgesetzt werden.



Zur Darstellung des Isocyanats wurde 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid nach einer Vorschrift von HILL u.a.[108] mit frisch bereitetem Silbercyanat 2 h in Äther bei Siedehitze gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wurde der Äther abdestilliert und vom Rückstand sofort ein IR-Spektrum aufgenommen, da Acylisocyanate sehr unbeständig sind[108]. Die Substanz zeigte sowohl als Film als auch in Chloroform die typische Isocyanatbande bei 2230 cm^{-1}. Bei einem 10 min später aufgenommenen Spektrum war die Bande nicht mehr vorhanden (*Abbildung 17*).

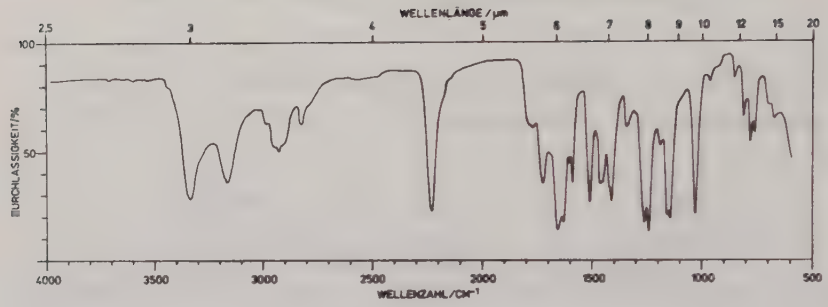


Abbildung 17 : IR-Spektrum von **99** als Film

Im ^{1}H-NMR-Spektrum werden die zwei Protonen der Methylengruppe bei 4.10 ppm registriert, d.h. um 0.55 ppm bei tieferem Feld als im Säureamid **94**. Die Protonen der Methoxygruppen und des Aromaten erfahren keine Veränderung in der chemischen Verschiebung.

Zur weiteren Umsetzung wurde die ätherische Reaktionslösung der Isocyanatherstellung sofort mit frisch destilliertem Cyclopentadien versetzt. Jedoch wurde bei mehreren Versuchen sowohl bei Zimmertemperatur als auch durch mehrstündiges Erhitzen am Rückfluß nach dem Abdestilliern des Äthers ein Öl erhalten, das nicht die gesuchte Verbindung enthielt. Die gleiche Reaktion in Benzol verlief ebenfalls negativ. Auch in Tetrachlorkohlenstoff im Bombenrohr bei 150 ^{o}C und 8 h Reaktionszeit[108)] erfolgte keine Umsetzung.

3. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

3.1. MAUS-SCREEN AUF WIRKUNG AM NERVENSYSTEM

Die Substanzen **48, 49, 51, 52, 53, 54,55,57, 58, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72** durchliefen einen nach IRWIN[109] und CAMPBELL[110] vom DNPP der Schering AG Berlin modifizierten Maus-Screen. Hierbei wurden die Tiere nach einem festgelegten Schema beobachtet, das die Möglichkeit gibt, akute Wirkungen am Nervensystem der Maus zu erkennen. Dabei zeigten die einzelnen Substanzen in Abhängigkeit von der Dosierung eine Reihe von Symptomen, die anhand der Symptomliste des allgemeinen Maus-Screen erfaßt und durch Vergleich mit den Aktivitätsprofilen von Referenzsubstanzen beurteilt werden konnten.

3.1.1. Material und Methode

Versuchstiere

Es wurden NMRI-Mäuse (♀, ♂) mit einem Gewicht von 20 - 25 g verwendet. Pro Screenabschnitt, Dosisgruppe und Leerwert wurden drei Tiere eingesetzt.

Substanzeinsatz

Sämtliche Substanzen wurden in einer 10proz. Lösung Cremofor EL (BASF) in 0.9proz. NaCl-Lösung suspendiert und mit einem Injektionsvolumen von 10 ml / 100 g Körpergewicht i.p. verabreicht.

Die Kontrolltiere erhielten in gleicher Weise die entsprechende Trägerflüssigkeit. Es wurde mit der Dosis von 800 mg / kg begonnen und die Dosis dann solange halbiert, bis keine Wirkung im Vergleich mit den Kontrollen mehr feststellbar war.

Methode

Die Prüfung erfolgte im Zeitraum unmittelbar nach Substanzgabe bis zu 30 min, dann zu 4 h und 24 h nach Verabreichung.

Der Maus-Screen I - VI (*Tabelle 23*) ist ein aus sechs von einander unabhängigen Tests bestehendes Verfahren zur Erfassung einer möglichst großen Zahl unterschiedlicher Effekte nach parenteraler oder enteraler Verabreichung von Prüfsubstanzen an der Maus. Im Abschnitt I wird durch Beobachtung des Verhaltens der Tiere und anhand einer Reihe motorischer, sensorischer und vegetativer Parameter festgestellt, welche Symptome auftreten. Die Abschnitte II - VI umfassen vier pharmakologische Interaktionstests und einen Elektroschocktest. Geprüft wird, ob die durch die jeweilige Substanz ausgelösten spezifischen Wirkungen durch die Prüfsubstanz aufgehoben werden. Im folgenden sei die Prüfung der Parameter erläutert, in denen sich die Substanzen als wirksam erwiesen. Die übrigen geprüften Parameter sind in der *Tabelle 23* aufgeführt.

Motorik

Die Beeinflussung der Motorik wurde mit einer Modifikation des von VERNIER u.a.[111] beschriebenen Verfahrens untersucht. Dabei

wurden die Versuchstiere in die Mitte einer Platte gesetzt und geprüft, ob sie innerhalb von 1 min den Rand der Platte erreichten (zurückgelegte Mindestentfernung 20 cm). War dies nicht der Fall, wurde die motorische Aktivität als vermindert gewertet.

Ganghypotonie

Als hypotoner Gang wurde das Nachziehen der Vorderpfoten, wiederholtes Umknicken und Knöchelgang gewertet.

Tonus

Als verminderter Tonus wurde gewertet, wenn der Tonus der Rumpfmuskulatur gegenüber den Kontrolltieren vermindert war. Flanken und Abdomen waren nachgiebig und leicht eindrückbar.

Motorkoordination

Die Motorkoordination wurde im Sprossentest geprüft. Brauchte das Tier, mit den Vorderpfoten an der unteren Sprosse hängend, mehr als 5 s, um die obere Sprosse zu erreichen, so wurde dies als beeinträchtigte Motorkoordination 1 (mehr als 20 s Motorkoordination 2) gewertet.

Ptosis

Die Ptosis der Tiere wurde mit einem Score-System nach RUBIN u.a.[112] bestimmt. Als Ptosis wurde gewertet, wenn die Augen der Tiere zur Hälfte (Score 2), bis auf einen Spalt (Score 3) oder völlig geschlossen waren (Score 4). Waren sie weniger als

die Hälfte geschlossen oder völlig geöffnet (Score 0), wurde dies als negativ gewertet. Jeweils 15 s vor Beurteilung wurden die Tiere durch Fallenlassen aus 10 cm Höhe stimuliert.

Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde mit einem Universalthermometer/ Ellab TE 3, dessen Thermosonde (RM 6) 5 mm weit in das Rectum eingeführt und dort 20 s belassen wurde, gemessen.

Anti-Writhing-Test

Dieser Test wurde modifiziert nach SIEGMUND[113)] in folgender Weise durchgeführt. 30 min nach s.c. Applikation der Prüfsubstanz und 7 min nach i.p. Injektion von PPC (2-Phenyl-1,4-benzochinon) wurde an den Versuchstieren durch Beobachtung ermittelt, wieviele "writhes" (d.h. charakteristische wellenförmige, über die Bauchwand laufende, langsame Kontraktionen mit Ventralkrümmungen der Wirbelsäule) innerhalb 1 min auftraten. Als Wirkung der Prüfsubstanz wurde eine völlige Aufhebung der "writhes" in diesem Zeitraum gewertet.

Anti-Morphin-Test

Gleichzeitig mit Verabreichung der Prüfsubstanz wurde Morphinsulfat (8.85 mg/kg) s.c. injiziert. Wurden die durch Morphin induzierten Symptome Tonusverstärkung, Straub-Reaktionen und Mydriasis durch die Prüfsubstanz gegenüber den Kontrollen aufgehoben, so wurde dies als Wirkung gewertet.

M A U S - S C R E E N	
I Allgemein	
Atmung unregelmäßig	Extremitätenspasmus
Atmung verlangsamt	Motorkoord. beeintr. 1
Unruhe	Motorkoord. beeintr. 2
Tremor	Katalepsie
gesträubtes Fell	Exophthalmus
Vokalisation	Ptosis
Agressivität	starke Ptosis
Stereotypien	Blepharospasmus
mot. Aktivität gesteigert	Mydriasis
desorientiert	extreme Mydriasis
mot. Aktivität vermindert	Miosis
Bauchlage	Dakryorrhoe
mot. Akt. nur n. Stim.	extreme Dakryorrhoe
n. Stim. Vokalisation	Sialorrhoe
n. Stim. Hyperaktivität	extreme Sialorrhoe
Gang ataktisch	Diarrhoe
Gang stark ataktisch	Haut gerötet
Gang hypoton	Cyanose
Gang flach-breitbeinig	Meatusreflex verstärkt
Gang hochbeinig	Meatusreflex aufgehoben
Entengang	Pupillenreaktion aufgehoben
eingezogene Flanken	Corneareflex aufgehoben
abdominale Spasmen	Stellreflex beeinträchtigt
krampfartige Zuckungen	Stellreflex aufgehoben
clonische Krämpfe	Reakt.-Zeit verlängert (Cu-Pl.)
tonische Krämpfe	Reakt.-Zeit verlängert (Haffner)
Tonus vermindert	Hypothermie
keine Greifstärke	Hyperthermie
Tonus verstärkt	Tod
Straub	
II Anti-Writhing-Test	
III Anti-Morphin-Test	
Tonusverstärkung	
Straub	
Mydriasis	
Reaktionszeit verlängert (Cu-Pl.)	
IV Anti-MES-Test	
tonisch	
clonisch	
V Anti-Metrazol-Test	
tonisch	
clonisch	
Tod	
VI Anti-Oxotremorin-Test	
Sialorrhoe	
Dakryorrhoe	
Tremor	
Hypothermie	

Tabelle 23: Maus - Screen I - VI

Anti-M.E.S.-Test (maximal elektroshock seizure)
In diesem Test nach SWINYARD u.a.[114] wurde als Wirkung gewertet, wenn 30 min nach Applikation der Prüfsubstanzen durch den transcornealen Elektroschock im Gegensatz zu den Kontrolltieren innerhalb von 5 s p.a. kein tonischer und innerhalb von 30 s kein clonischer Krampf ausgelöst wurde.

Anti-Oxotremorin-Test (modifiziert nach EVERETT u.a.[115])
Gleichzeitig mit der Prüfsubstanz wurde Oxotremorin-sesquifumarat (0.2 mg/kg) s.c. injiziert. Als Wirkung wurde gewertet, wenn im Gegensatz zu den Kontrolltieren kein verstärkter Speichelfluß (Sialorrhoe), kein verstärkter Tränenfluß (Dakryorrhoe), kein Tremor oder keine Hypothermie auftraten.

3.1.2. Ergebnisse des Maus-Screens

Die Ergebnisse sind in der *Tabelle 24* zusammengestellt, und zwar sind die Parameter angeführt, in denen sich die Substanzen als wirksam erwiesen. Es wird jeweils die Wirkungsbreite einer Substanz angegeben, d.h. wie oft die höchste wirksame, aber nicht letale Dosis halbiert,die Wirkung aber dennoch beobachtet werden kann. Drei Tiere wurden pro Dosis eingesetzt. Wurde nur an einem Tier das jeweilig angegebene Symptom beobachtet, wurde dies als Teilwirkung (0.5) gewertet, zeigten zwei oder drei Tiere das Symptom, so wurde dies als Vollwir-

kung' angesehen. Als Beispiel sei die Angabe der Wirkungsbreite der Substanz **69** erläutert: 8.5 (0.78 - 1.56 - 400) d.h. die Wirkungsbreite beträgt 8.5. In Klammern angegeben sind erstens die geringste Dosierung in mg/kg, bei der eine Teilwirkung beobachtet wurde, zweitens die geringste Dosierung, die 'Vollwirkung' hervorruft (unterstrichen) und drittens die geringste letale Dosis. Da die Letalität immer im Bereich von 200 - 800 mg lag, wird nur noch mit den Wirkungsbreiten der Substanzen argumentiert.

Fast alle Substanzen riefen in unterschiedlichen Dosierungen an der Maus eine Depression zentraler Funktionen hervor, welche sich durch verminderte motorische Aktivität, hypotone Gangstörungen, Tonusverminderung, beeinträchtigte Motorkoordination, Ptosis und Hypothermie ausdrückte. Zum Teil waren sie im Anti-Writhing-Test auf antinociceptive Wirkung, im Anti-Morphin-Test, im Anti-M.E.S.-Test und im Parameter Hypothermie des Anti-Oxotremorin-Tests wirksam.

Dieses Wirkungsbild findet man ähnlich bei den neuroleptisch wirkenden Substanzen Haloperidol (*Tabelle 24*) und Chlorpromazin und bei den von REHSE und SCHULTE-SIENBECK[116] synthetisierten und pharmakologisch untersuchten 2-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carbolinen, von denen sich das 3,4-Dimethoxyphenäthylderivat als am wirksamsten erwies.

Überraschenderweise zeigten die als potentielle Dopaminantago-

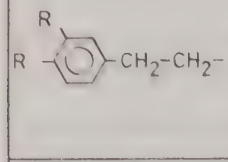
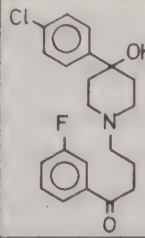
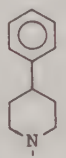
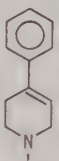
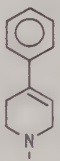
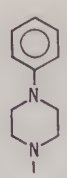
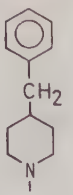
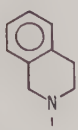
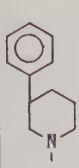
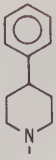
		 R =OAc	 R =OCH_3	 R =OAc
Substanz Nr.	Haloperidol	**64**	**53**	**69**
Wirkungsbreite	7.5	10	9	8.5
Dosierung	0.2-0.39-50	0.2-200	1.56-800	0.78-1.56-400
Verminderte motor. Aktivität	7.5	6.5	8.5	8
Hypotoner Gang	5	7	7.5	8.5
Verminderter Tonus	5.5	7.5	6.5	8
Motorkoordination beeinträchtigt	2.5	1.5	4	2.5
Ptosis	6	2	8.5	4.5
Hypothermie	2.5	1.5	7.5	6
Anti-Writhing	1.5	10	9	6.5
Anti-Morphin Tonus verstärkt	4.5	7	7.5	7.5
Straub	5.5	6.5	6.5	3.5
Mydriasis	5	-	5.5	3
Anti-M.E.S.	0.5	clonisch 4	2	-
Anti-Oxotremorin	Hypothermie 1	Hypothermie 5	2.5	Hypothermie 7
Wirkungsmaximum	30min - 4h	b i s 3 0 m i n		
Besonderheiten	-	gesträubtes Fell 7 Sialorrhoe 7	-	gesträubtes Fell 8.5 Sialorrhoe 5

Tabelle 84: Ergebnisse des Maus-Screens

 R = OAc	R =OCH_3	 R =OAc	 R =OAC	 R =OAC	 R=H
70	**48**	**65**	**68**	**72**	**57**
7.5	6.5	5.5	4.5	4.5	4
0.39-400	0.78-1.56 -50-100	3.13-6.25 -200	12.5-25 -400	6.25-12.5 -200	12.5-100 -200
7.5	4.5	2	3.5	1.5	2
6.5	5.5	3.5	2.5	1.5	2.5
5	5.5	3	2.5	-	2.5
3.5	3	1.5	Katalepsie 1	Katalepsie 2.5	-
2	3	2.5	2.5	4.5	1.5
4.5	3	2	-	-	1
6.5	6.5	5.5	3	-	4
6.5	2.5	2.5	2.5	1.5	2.5
6.5	3	2.5	0.5	-	-
4.5	-	-	-	-	-
clonisch 5	1.5	clonisch 1.5	clonisch 4.5	clonisch 3.5	1
Hypothermie 2	1.5	Hypothermie 1.5	Hypothermie 2	Tremor 0.5	2.5
b i s 3 0 m i n					
-	-	Sialorrhoe 3	-	Sialorrhoe 4.5	-

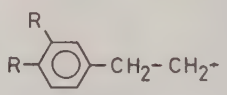
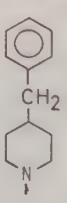
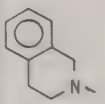
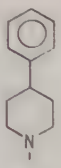
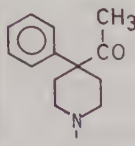
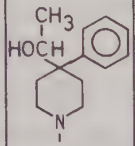
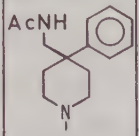
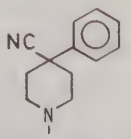
	 R =OCH_3	 R =OCH_3	R = OAC	 R = 4-CL
Substanz Nr.	**49**	**52**	**62**	**58**
Wirkungsbreite	3.5	3.5	3.5	2.5
Dosierung	12.5-25-200	25-50-400	12.5-25-200	6.25-25-100
Verminderte motor. Aktivität	3	3.5	1.5	0.5
Hypotoner Gang	3	3.5	2.5	1.5
Verminderter Tonus	3	3.5	1.5	1
Motorkoordination beeinträchtigt	2.5	1	0.5 bei 25.0	-
Ptosis	2.5	2.5	-	2.5
Hypothermie	1.5	1.5	-	1 bei 100
Anti-Writhing	3.5	2	1.5	-
Anti-Morphin Tonus verstärkt	1.5	2.5	-	2
Straub	0.5	0.5	-	0.5
Mydriasis	0.5	0.5	-	-
Anti-M.E.S.	-	1.5	0.5 bei 50.0	-
Anti-Oxotremorin	0.5	2.5	0.5 bei 50.0	1
Wirkungsmaximum	b i s 3 0 m i n			
Besonderheiten	-	-	Exothalmus 3 Hyperthermie 2.5 Unruhe 3.5	-

Tabelle 24 (Fortsetzung)

 R =OCH_3	 R =OCH_3	R =OAc	 R =OCH_3	R =OCH_3	 R =OAc
61	**51**	**71**	**59**	**55**	**60**
2.5	2.5	2.5	1.5	1	< 2
25-50-100 -200	100-200- 400-800	100-200- 800	12.5-50- 100	100-200	50-200- Teilprüfung
1	2	1	1	0.5	1
2.5	2	2.5	1	1	1.5
1.5	2	1	1.5	1	-
1.5	0.5	1	1	0.5	1
0.5	2	1	1.5	-	1
1	0.5	0.5	1.5	-	1.5
1.5	1.5	-	-	-	-
1	1	-	1	-	-
0.5	-	-	0.5	-	-
-	0.5	-	-	-	-
-	1	-	-	0.5	-
0.5	0.5	-	-	-	-
b i s 3 0 m i n					
-	-	-	-	-	-

nisten synthetisierten Dimethoxy-Derivate fast das gleiche Wirkungsbild wie die als potentielle Agonisten synthetisierten Diacetoxy-Derivate. Jedoch wird bei den Diacetoxy-Derivaten mit größeren Wirkungsbreiten im Anti-M.E.S.-Test Wirkung auf clonische Krämpfe, im Anti-Oxotremorin-Test Aufhebung der durch Oxotremorin induzierten Hypothermie und als Zeichen vegetativer Stimulation gesträubtes Fell und Sialorrhoe beobachtet. Die vegetativen Stimulationszeichen sowie der Oxotremorinantagonismus im Parameter Hypothermie deuten möglicherweise auf eine teilweise Spaltung der Acetoxyfunktionen in der Peripherie und catecholaminerge Wirkung hin.

Am wirksamsten erwiesen sich in diesem Test die Verbindungen **64**, **53**, **69**, **70** und **48** mit großen bis mittleren Wirkungsbreiten, wobei das Diacetoxy-Derivat des 4-Phenylpiperidins **64** wirksamer war als das entsprechende Dimethoxy-Derivat **48**, ebenso wie das Diacetoxy-Derivat des 4-Phenylpiperazins **70** wirksamer als das Dimethoxy-Derivat war (persönliche Mitteilung aus dem DNPP der Schering AG). Dagegen ist bei den Tetrahydropyridin-Derivaten die Dimethoxy-Verbindung **53** etwas wirksamer. Geringere Wirkungsbreiten haben die Diacetoxyphenäthyl-Derivate des 4-Benzylpiperidins **65**, wo der Abstand des Aromaten zum Stickstoff größer ist, und des Tetrahydroisochinolins **68** und des 3-Phenylpiperidins **72**, wo die Abstände vom Aromaten zum Stickstoff kleiner sind als in den wirksameren 4-Phenylpiperidin-

Derivaten. Mit geringerer Wirksamkeit folgt das Phenäthyl-4-phenylpiperidin (**57**), während das p-Chlorphenäthyl-4-phenylpiperidin (**58**) sehr wenig wirksam ist. Der Substanz **57** folgen die Dimethoxyphenäthyl-Derivate des 4-Benzylpiperidins **49** und des 1,2,5,6-Tetrahydroisochinolins **52**. Die am Piperidin unsubstituierte Verbindung **62** zeigt ebenfalls geringe Wirksamkeit. Am wenigsten wirksam sind die in 4-Stellung am Piperidin disubstituierten Verbindungen **61**, **51**, **59**, **66** und die nichtaromatisch substituierten 4-Piperidinopiperidin-Derivate **71** und **55**.

Von der pharmakologischen Prüfung der Säureamid-Derivate wurde abgesehen, da entsprechende Untersuchungen von REHSE und SCHULTE-SIENBECK [116] inzwischen von 2-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin und 2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin für das Säureamid einen starken Wirkungsabfall zeigten.

Es sind somit in der Reihe der untersuchten Substanzen die Diacetoxy-Derivate im allgemeinen etwas wirksamer als die entsprechenden Dimethoxy-Derivate, während Phenäthyl- und p-Chlorphenäthyl-4-phenylpiperidine wesentlich unwirksamer sind. Optimal ist die 4-Phenylsubstitution am Heterocyclus, wobei es sich um Piperidin-, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin- und Piperazin-Derivate handeln kann.

3.2. BIOCHEMISCHE CHARAKTERISIERUNG DER VERBINDUNGEN **64, 53, 69**

Catecholaminrezeptorstimulatoren wie Apomorphin oder Clonidin senken die physiologische Neurotransmittersynthese, und Catecholaminrezeptorblocker wie Haloperidol oder Chlorpromazin bewirken eine Steigerung wahrscheinlich über einen rezeptorbedingten negativen "feedback"-Mechanismus[117]. Nach Behandlung mit Catecholaminantagonisten ist deshalb im Rahmen der verstärkten Neurotransmittersynthese die Hydroxylierung von Tyrosin zu 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA), der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Catecholaminsynthese, verstärkt. Dieser Schritt wurde mit der folgenden Methode untersucht, indem die Decarboxylierung des DOPA zum Dopamin durch den Decarboxylase-Hemmer NSD 1015 (3-Hydroxybenzylhydrazin) verhindert wurde. Ist die Dopaminsynthese gesteigert, so kommt es nun zu einem im Vergleich mit den Kontrollen verstärkten Anstieg von DOPA . Tyrosin dient als Substrat für die Tyrosin-Hydroxylase, das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Synthese der Catecholamine. Dieses Enzym ist normalerweise mit Tyrosin gesättigt. Absinken der Tyrosinkonzentration kann zur Verlangsamung der Catecholaminsynthese führen. Tryptophan dient u.a. als Substrat für die Tryptophan-Hydroxylase, das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Synthese von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin). Dieses Enzym ist normalerweise nicht mit Tryptophan gesättigt. Die Tryptophankonzentration kann daher für die 5-Hydroxytryptaminsynthese von Bedeutung sein, bei der

5-Hydroxytryptophan (5-HTP) als Zwischenprodukt durch Hydroxylierung von Tryptophan gebildet und durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase zu 5-HT abgebaut wird. Stimulation von 5-HT-Rezeptoren wie z.B. durch LSD führt nicht nur zu einer Hemmung der 5-HTP-Akkumulation, sondern auch zu einer Verminderung des 5-HT-Abbaus[118]. Die Hydroxylierung von Tryptophan wird z.B. durch p-Chlorphenylalanin gehemmt. 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) wird durch oxidative Desaminierung von 5-HT gebildet und durch aktiven Transport eliminiert. Hemmung dieses Prozesses kann einen Anstieg von 5-HIAA zur Folge haben.

3.2.1. Begründung der Auswahl und Ziel der Untersuchung

Für weitere biochemische Untersuchungen, die Aufschluß über den Wirkungsmechanismus geben sollten, wurde zunächst die im Maus-Screen sehr wirksame Substanz **64** ausgewählt, um den Einfluß der Substanz auf die Akkumulation von DOPA, 5-HTP und auf die Konzentrationen von Tyrosin und Tryptophan im Gesamthirnhomogenisat der Ratte nach Gabe des Decarboxylase-Hemmers für aromatische Aminosäuren NSD 1015 zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung führten dazu, den Einfluß zweier weiterer Substanzen in den verschiedenen Gehirnarealen der Ratte zu untersuchen. Es wurden das im Maus-Screen ebenfalls sehr wirksame 2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin (**53**) und das entsprechende Diacetoxy-Derivat **69**

ausgewählt, das im Parameter Hypothermie des Anti-Oxotremorin-Tests im Gegensatz zu **53** stark wirksam ist.

Ziel dieser Untersuchung war, den Einfluß der Prüfsubstanzen auf die Akkumulation von DOPA, 5-HTP und die Konzentrationen von 5-HIAA, Tryptophan und Tyrosin in verschiedenen Gehirnarealen von Ratten nach Gabe von NSD 1015 zu untersuchen.

3.2.2. Material und Methode

Vier Ratten (Wistar, 180 - 220 g, ♂) wurden 25 mg/kg Körpergewicht der Prüfsubstanz **64** i.p. appliziert (in 10proz. Cremofor EL). Das Injektionsvolumen betrug 0.5 ml / 100 g. Die Kontrolltiere erhielten in gleicher Weise die Trägerflüssigkeit. Nach 15 min wurde NSD 1015 (100 mg/kg) i.p. gegeben. Nach weiteren 25 min wurden die Tiere getötet, das Gesamthirn präpariert und gewogen. Nach der Methode von KEHR u.a.[119] und CARLSSON u.a.[120] wurden die Gehirne in Perchlorsäure in Gegenwart von EDTA und Natriumhydrogensulfit mit dem Ultra-Turrax homogenisiert. Die Filtrate wurden auf pH 2 eingestellt und auf Dowex 50 X-4 Säulen (Länge 84 mm ± 1 mm) gebracht. Nach Durchlauf eines Natriumcitratpuffers mit pH 2.5 wurde mit einem Natriumcitratpuffer von pH 4.5 eluiert. Das Eluat enthielt DOPA und Tyrosin. Nachfolgende Eluierung mit einem Natriumphosphatpuffer (pH 6.5) lieferte zunächst 5-HTP und weitere Eluierung Tryptophan.

Für die biochemischen Untersuchungen der Substanzen **53** und **69** wurden je 10 mg/kg Körpergewicht zwölf Tieren wie oben appliziert ebenso den Kontrolltieren die Trägerflüssigkeit (10proz. Cremofor EL). Nach 15 min wurde NSD 1015 i.p. gegeben, nach weiteren 30 min wurden die Tiere getötet und jeweils die an Dopamin reichen Gehirnareale Limbisches System, Corpus striatum und die an Noradrenalin reichen Hemisphären präpariert. Die Areale von je drei Tieren wurden vereinigt, gewogen und wie oben bei pH 2 auf Dowex 50 X-4 Säulen gebracht. Die Eluierung mit 60proz. Methanol lieferte zusätzlich 5-HIAA. Die quantitative Bestimmung der zu analysierenden Metabolite erfolgte fluorimetrisch mit einem Aminco-Bowman-Spectralfluorimeter bei den angegebenen Anregungs- und Fluoreszenzmaxima (nichtkorrigierte Wellenlängen des Instruments). Gleichzeitig wurden ein Standardwert, ein Reagenzienleerwert, ein Gewebeleerwert und ein interner Standard mitgemessen. DOPA wurde dazu mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zu einem 3,4-Dihydroxyindol oxidiert, 5-HIAA und 5-HTP wurden mit o-Phthaldialdehyd kondensiert. Die Anregungs- und Fluoreszenzmaxima lagen bei 360/485 nm. Tyrosin wurde mit α-Nitroso-β-naphthol kondensiert und bei den Maxima von 460/570 nm gemessen. Tryptophan wurde durch seine native Fluoreszenz bei 285/370 nm bestimmt.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch eine Varianzanalyse und Vergleich der Mittelwerte im Dunnett-Test.

3.2.3. Ergebnis der Wirkung von **64** auf die Akkumulation von DOPA, 5-HTP und die Konzentrationen von Tyrosin und Tryptophan im Gehirn der Ratte nach Gabe von NSD 1015

Die in der *Abbildung 18* dargestellten Ergebnisse zeigen keine signifikanten Veränderungen der Konzentrationen an DOPA und 5-HTP. Die Tryptophankonzentration ist signifikant erhöht und die Tyrosinkonzentration gesenkt. Da sich möglicherweise veränderte Konzentrationen an DOPA in verschiedenen Gehirnarealen bei der Untersuchung des Gesamthirns gegenseitig aufheben, gab die schlechte Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse den Anlaß, die Wirkungen der Verbindungen **53** und **69** in den Gehirnarealen zu prüfen.

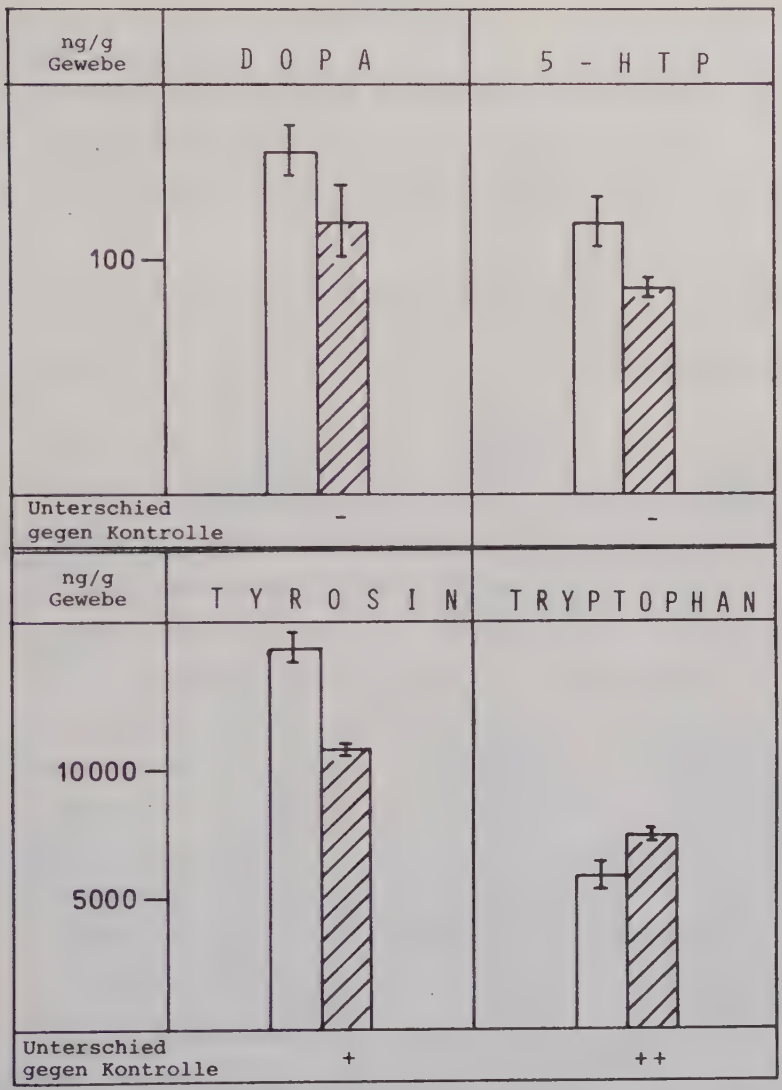


Abbildung 18: Konzentrationen von DOPA, Tyrosin, 5-HTP und Tryptophan im Gehirn der Ratte nach i.p. Gabe von **64** (Mittelwerte ± Standardabweichung der Mittelwerte, n = 4)

Kontrolle □
64 ▨

++ = $p \leq 0.01$
\+ = $p \leq 0.05$
\- = $p \geq 0.05$

min: 0 — 15 — 40
64 i.p. 1015 NSD Tod

3.2.4. Ergebnis der Wirkungen von **53** und **69** auf die Akkumulation von DOPA, 5-HTP und die Konzentrationen von 5-HIAA, Tyrosin und Tryptophan in Gehirnarealen von Ratten nach Gabe von NSD 1015

Die *Abbildung 19* zeigt die Mittelwerte ± Standardabweichungen der Konzentrationen in ng/g Gewebe der angegebenen Aminosäuren in den verschiedenen Gehirnarealen.

Die Substanz **53** zeigt keine signifikante Beeinflussung der Akkumulation von 5-HTP und der 5-HIAA- und Tryptophankonzentrationen. Die Senkung des DOPA-Spiegels gegenüber der Kontrollgruppe ist signifikant im Limbischen System und Corpus striatum, nicht jedoch in den Hemisphären und deutet auf eine verminderte Aktivität dopaminerger Neurone hin, die möglicherweise durch direkte oder indirekte (Uptake-Hemmung, Transmitterfreisetzung) Rezeptorstimulation zustandekommen kann. Da die Tyrosinkonzentration nicht wesentlich verändert ist, kann die verringerte DOPA-Bildung nicht auf ein vermindertes Substratangebot zurückzuführen sein. Dagegen könnte aber die Tyrosin-Hydroxylase direkt gehemmmt oder eine "feedback"-Hemmung durch das Endprodukt Dopamin erfolgt sein. Die verminderte Konzentration an DOPA deutet also auf eine verminderte Dopaminsynthese und damit auf eine dopaminagonistische bzw. tyrosinhydroxylasehemmende Wirkung von **53** hin, die auf Grund der Dimethoxyphenäthylstruktur nicht erwartet wurde[31].

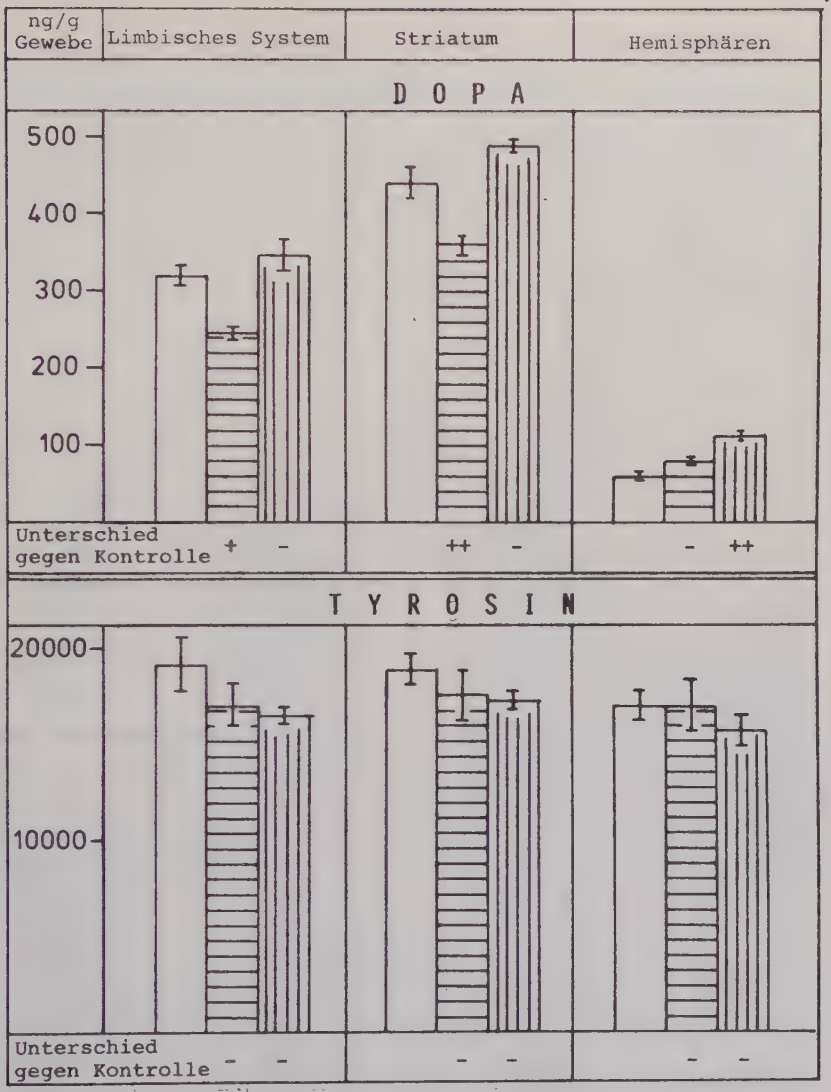


Abbildung 19: Konzentrationen von DOPA, Tyrosin, 5-HTP, Tryptophan und 5-HIAA in Gehirnarealen der Ratte nach i.p. Gabe von **53** bzw. **69** (Mittelwerte ± Standardabweichung der Mittelwerte,n=4)

Kontrolle
53
69

++ = $p \leq 0.01$
+ = $p \leq 0.05$
- = $p \geq 0.05$

min: 0 15 45

53/69 NSD Tod
i.p. 1015

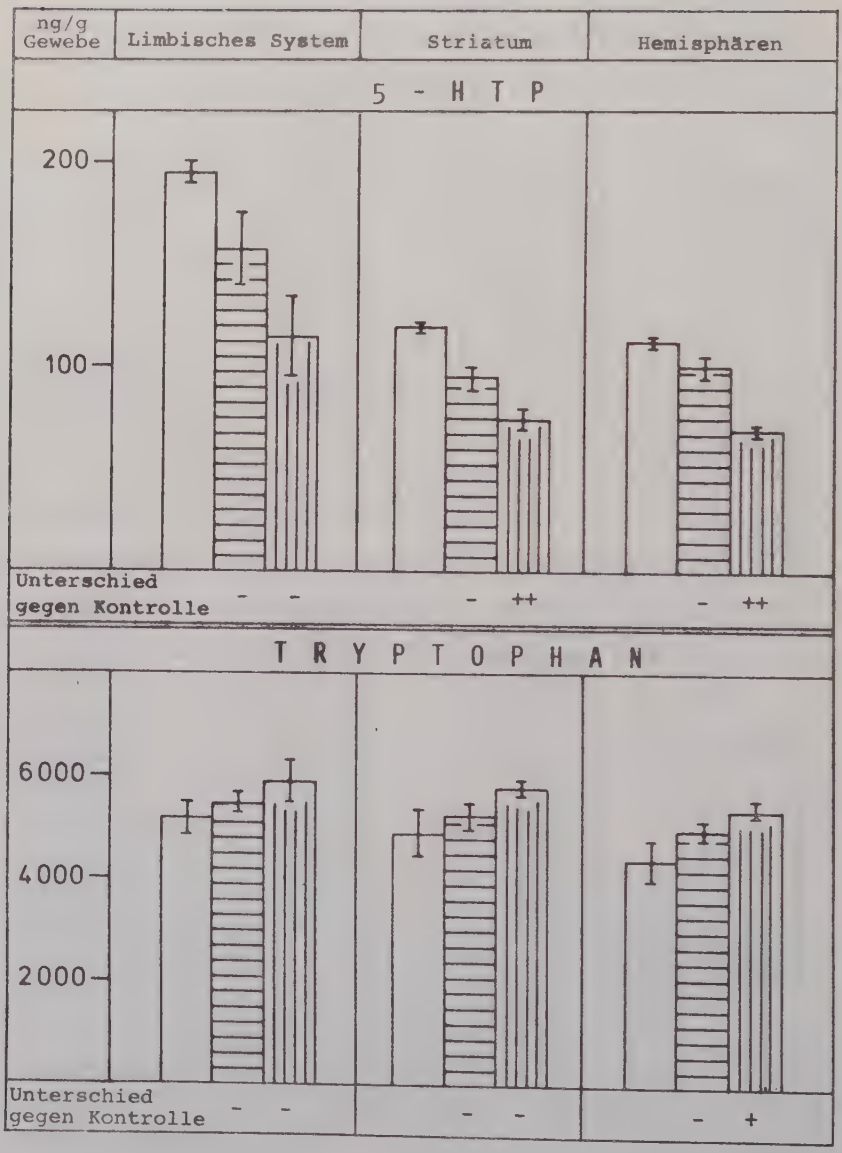
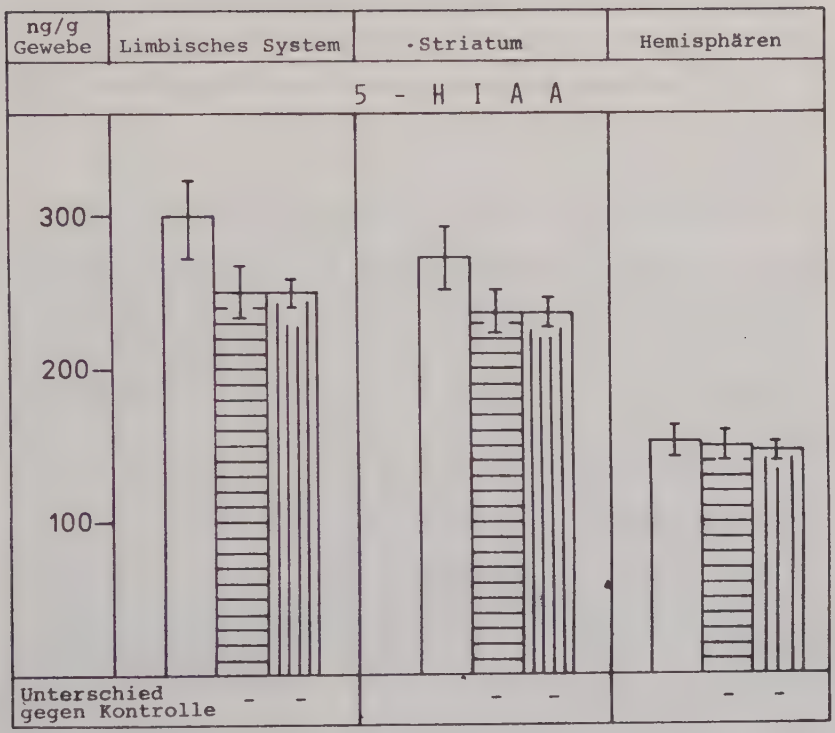


Abbildung 19 (Fortsetzung)


ng/g Gewebe
Limbisches System
·Striatum
Hemisphären
5 - H I A A
300
200
100
Unterschied gegen Kontrolle
- -
- -
- -

Die signifikante Steigerung der DOPA-Bildung in den Hemisphären durch **69** weist darauf hin, daß die Tyrosin-Hydroxylase hier nicht gehemmt wird, was aber bei Substanzen mit Catecholaminstruktur zu erwarten wäre[121]; denn die Esterfunktionen von **69** sollten leicht hydrolysierbar sein. Erhöhung der Bildung von DOPA in den Hemisphären, wo Noradrenalin der vorherrschende Transmitter ist, spricht für die Stimulation noradrenerger Neurone durch **69** und kann als kompensatorische Reaktion auf Grund einer antagonistischen Wirkung gedeutet werden. Im Gegensatz dazu deuten die vegetativen Stimulationszeichen im Maus-Screen eher auf eine catecholaminagonistische Wirkung hin. Die 5-HTP-Bildung ist im Striatum und in den Hemisphären stark vermindert, was auf eine verminderte Aktivität der Tryptophan-Hydroxylase hinweist. Dies ist entweder Ausdruck einer direkten Hemmung des Enzyms oder einer verminderten Aktivität 5-HT-enthaltender Neurone. Die Erhöhung der Tryptophankonzentration könnte als kompensatorischer Mechanismus des Organismus zur Überwindung der Tryptophan-Hydroxylasehemmung verstanden werden.

3.2.5. Zusammenfassung der biochemischen Untersuchungsergebnisse

Wenn man annimmt, daß die beschriebenen Wirkungen von **53** und **69** nicht indirekter Natur sind, sondern durch direkten Einfluß auf monoaminerge Neurone zustandegekommen sind, fällt auf, daß **53** die Tyrosinhydroxylierung in dopaminergen, nicht aber in noradrenergen Arealen hemmt. **69** dagegen stimuliert die DOPA-Synthese in noradrenergen,nicht jedoch in dopaminergen Hirngebieten. Möglicherweise ist dies auf eine unterschiedliche Affinität der Verbindungen zu den Hirngebieten zurückzuführen. Es ist auffallend, daß ein Ester einer Catecholstruktur, der mit großer Wahrscheinlichkeit im Organismus gespalten wird, die Tyrosinhydroxylierung fördert. Die Vermutung liegt nahe, daß es nicht die Catecholstruktur, sondern ein anderer Metabolit ist, der diese Wirkung im Zentralnervensystem hervorruft. Um den genauen Wirkungsmechanismus abzuklären, wären weitere, über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehende Untersuchungen notwendig.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung und pharmakologische Untersuchung dopaminanaloger Substanzen berichtet. Dabei wurden einerseits Dimethoxyphenäthyl-Derivate als potentielle Dopaminantagonisten und andererseits Diacetoxyphenäthyl-Derivate als potentielle Dopaminagonisten von verschiedenen substituierten Piperidinen, 1,2,5,6-Tetrahydropyridinen und Piperazinen durch Substitution am Stickstoff hergestellt.

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte durch Alkylierung der Amine mit 3,4-Dimethoxyphenäthylchlorid oder durch Acylierung der Amine mit den entsprechenden Säurehalogeniden und anschließende Reduktion der Säureamide. Die Diacetoxy-Derivate wurden durch Ätherspaltung und Acetylierung der Hydroxyfunktionen hergestellt. Neben den ^{1}H-NMR- und IR-spektroskopischen Daten werden besonders die massenspektrometrischen Daten der Säureamid-Derivate diskutiert und ergänzende Angaben zu der vorhandenen Literatur gemacht.

Die Versuche zur Herstellung eines sterisch fixierten Phenylpiperidinanalogons führten zu einer Reihe neuer 2-Azabicyclo-[2.2.1.]heptan-Derivate. Die Strukturen der z.T. durch Wagner-Meerwein-Umlagerungen entstandenen Verbindungen wurden hauptsächlich durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie geklärt.

In der Reihe der dopaminanalogen Substanzen zeigten die Dimethoxy-Derivate in einem Maus-Screen auf ZNS-Wirksamkeit annähernd das gleiche Wirkungsbild wie die Diacetoxy-Derivate, wobei die Verbindungen mit einem Phenylrest in 4-Stellung am Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin und Piperazin am wirksamsten waren. Um Hinweise auf mögliche Wirkungsmechanismen der Substanzen zu erhalten, wurden mit den im Maus-Screen wirksamsten Substanzen **53, 64, 69** biochemische Untersuchungen im Gesamthirn und in den Gehirnarealen Limbisches System, Corpus striatum und Hemisphären der Ratte gemacht. Dabei wurden die Wirkungen der Prüfsubstanzen auf die Akkumulation von DOPA und 5-HTP und die Konzentrationen an 5-HIAA, Tyrosin und Tryptophan festgestellt.

Substanz **53** scheint danach dopaminagonistische bzw. tyrosinhydroxylasehemmende Wirkung zu haben, während die Diacetoxy-Derivate **64** und **69** Hinweise auf noradrenalinrezeptorblockierende Wirkungen geben, obwohl die vegetativen Stimulationszeichen im Maus-Screen eher auf eine catecholaminagonistische Wirkung hindeuten.

Die geprüften Substanzen scheinen nach allen Untersuchungen Neuroleptika-ähnlich zu wirken, wobei **48, 53, 64, 69** und **70** in mehreren Parametern größere Wirkungsbreiten als die Referenzsubstanz Haloperidol haben, wobei ihr Wirkungsmaximum aber nur im Zeitraum bis zu 30 min liegt, das von Haloperidol dagegen bis zu 4 h andauert.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mettler FP 1-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen : Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

^{1}H-NMR-Spektren : Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit den Varian-Geräten A-60 A, T-60 und XL-100 in den angegebenen Lösungsmitteln mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ-Skala angegeben.

^{13}C-NMR-Spektren : Die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren erfolgte mit den Varian-Geräten XL-100 und CFT-20 in Deuterochloroform als Lösungsmittel und innerer Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ-Skala angegeben, die auf Tetramethylsilan genormt ist.

IR-Spektren : Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 aufgenommen.

MS-Spektren : Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem CH 7 Varian Mat Gerät bei einer Ionisationsspannung von 70 eV. Für die Hochauflösung diente ein CH 5 D Varian Mat Gerät.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung im Institut für Pharmazie danke ich für stete Hilfsbereitschaft.

Ausgangsverbindung:

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylchlorid

(Modifikation des Verfahrens von BARASH und OSBOND[73])

Zu einer Lösung von 4.5 g (25 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthanol und 2.0 g (25 mmol) Pyridin in 30 ml trockenem Benzol werden 4.31 g (37 mmol) Thionylchlorid in 7 ml Benzol getropft und alles über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand im Kugelrohr bei 115 °C Badtemperatur (0.05 Torr) destilliert. Die Ausbeute beträgt 85 % d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Säureamide **33 - 44**

In 300 ml trockenem Benzol werden 5 mmol Amin gelöst, 10 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt und kräftig gerührt. Dazu wird langsam eine Lösung von 5 mmol Säurechlorid getropft. Anschließend gibt man weitere 10 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzt 3 h am Rückfluß. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand läßt sich entweder am Kugelrohr destillieren oder aus den angegebenen Lösungsmitteln kristallisieren.

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-piperidin (**33**)

Ausbeute: 80 % d.Th.

farbloses Öl, Kp. 160 °C (0.01 Torr)

$C_{15}H_{21}NO_3$ (263.3)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.1 - 1.8 (m, 6, H am C-3, C-4, C-5), 3.2 - 4.0 (m, 4, H am C-2, C-6), 3.65 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.85 (s, 6, $-OCH_3$), 6.78 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 263 (74), 178 (6), 151 (90), 135 (6), 112 (100), 107 (16), 84 (6), 77 (6), 69 (50), 41 (14)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2940, 2860, 2835, 1720, 1615, 1585, 1505, 1455, 1435, 1410, 1360, 1330, 1250, 1130, 1015, 945, 845

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-2-methylpiperidin (**34**)

Ausbeute: 90 % d.Th.

farbloses Öl, Kp. 170 °C (0.01 Torr)

$C_{16}H_{23}NO_3$ (277.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.3 - 1.9 (m, 6, H am C-3, C-4, C-5), 2.4 - 3.3 (m, 1, H' am C-2), 3.3 - 5.1 (m, 2, H am C-2, C-6), 1.1 (d, 3, 6 Hz, $-CH_3$), 3.65 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.82 (s, 6, $-OCH_3$), 6.75 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 277 (14), 178 (6), 151 (37), 126 (100), 107 (9), 98 (12), 84 (10), 83 (20), 55 (37), 41 (9)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): ν/cm^{-1} = 3000, 2935, 2860, 2835, 1710, 1610, 1585, 1505, 1455, 1445, 1430, 1360, 1330, 1250, 1135, 1020, 940, 910, 850

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-4-phenylpiperidin (**35**)

Ausbeute: 90 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 120 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{21}H_{25}NO_3$ (339.4)

Ber. C 74.31 H 7.42 N 4.13

Gef. C 74.10 H 7.42 N 4.00

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 2.2 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.3 - 3.5 (m, 3, H' am C-2, C-6, H am C-4), 3.8 - 4.4 (m, 1, H am C-6), 4.5 - 5.1 (m, 1, H am C-2), 3.70 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.85 (s, 6, $-OCH_3$), 6.78 (m, 3, arom.), 6.9 - 7.4 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum *m/e* (% Int.) = M^+ 339 (70), 188 (100), 178 (7), 160 (16), 151 (96), 145 (32), 135 (7), 117 (20), 155 (7), 107 (17), 105 (15), 103 (10), 91 (58), 77 (11), 65 (11), 56 (16)

(*Abbildung 2* und *Schema 2*, Seite 24 und 25)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2935, 2850, 2835, 1710, 1620, 1585, 1505, 1455, 1445, 1360, 1325, 1250, 1135, 1020, 945, 850

4-Benzyl-1-(3,4-dimethoxyphenylacetyl)-piperidin (**36**)

Ausbeute: 85 % d.Th.

gelbes Öl, Kp. 195 °C (0.01 Torr)

$C_{22}H_{27}NO_3$ (353.5)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 0.6 - 2.0 (m, 5, H am C-3, C-4, C-5), 2.2 - 3.2 (m, 2, H' am C-2, C-6), 2.5 (m, 2, $-\dot{C}H-CH_2-C_6H_5$), 3.6 - 4.2 (m, 1, H am C-6), 3.63 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.83 (s, 6, $-OCH_3$), 6.78 (m, 3, arom.), 7.16 (m, 5, $-CH_2-C_6H_5$)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 353 (26), 202 (63), 178 (6), 174 (7), 151 (69), 131 (9), 117 (14), 107 (14), 91 (100), 85 (25), 83 (35), 77 (7), 65 (10), 56 (8), 55 (11)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2990, 2930, 1850, 1610, 1580, 1450, 1435, 1355, 1325, 1250, 1130, 1095, 1015, 945, 850, 685

4-Cyano-1-(3,4-dimethoxyphenylacetyl)-4-phenylpiperidin (**37**)

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 114 °C (Äthanol)

$C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.4)

Ber.	C 72.50	H	6.64	N	7.69
Gef.	C 72.08	H	6.65	N	7.62

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.2 - 2.4 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.7 - 3.6 (m, 2, H' am C-2, C-6), 3.63 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.7 - 4.5 (m, 1, H am C-6), 4.5 - 5.2 (m, 1, H am C-2), 3.84 (s, 6, $-OCH_3$), 6.85 (m, 3, arom.), 7.38 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 364 (26), 213 (14), 186 (13), 178 (6), 151 (100), 143 (7), 115 (6), 107 (10), 91 (9), 77 (6), 65 (4), 58 (40), 56 (8)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2955, 2925, 2840, 2220, 1630, 1600, 1580, 1500, 1460, 1440, 1410, 1365, 1330, 1310, 1255, 1220, 1200, 1185, 1175, 1150, 1130, 1025, 1005, 860, 780, 750, 690

4-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenylacetyl)-4-phenylpiperidin (**38**)

Ausbeute: 85 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 102 °C (Äthanol/Äther)

$C_{23}H_{27}NO_4$ (381.5)

Ber.	C	72.42	H	7.13	N 3.67
Gef.	C	72.62	H	7.26	N 3.67

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.5 - 2.7 (m, 4, H am C-3, C-5), 1.85 (s, 3, $-CO-CH_3$), 3.0 - 3.8 (m, 2, H' am C-2, C-6), 3.68 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.86 (s, 6, $-OCH_3$), 3.8 - 4.5 (m, 2, H am C-2, C-6), 6.82 (m, 3, arom.), 7.33 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 381 (33), 339 (13), 338 (12), 230 (22), 222 (8), 203 (7), 188 (10), 187 (15), 178 (15), 160 (17), 151 (100), 145 (7), 143 (8), 131 (8), 117 (8), 115 (7), 107 (18), 91 (18), 77 (10), 65 (7), 56 (13), 43 (56), 42 (22)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 3000, 2985, 2950, 2925, 2900, 2860, 2830, 1685, 1625, 1580, 1500, 1480, 1430, 1400, 1340, 1245, 1225, 1145, 1125, 1085, 1020, 940, 875, 780, 750, 700

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**39**)

Ausbeute: 90 % d.Th.

gelbes Öl, Kp. 190 °C (0.01 Torr)

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.5 - 3.0 (m, 2, H am C-4), 3.5 - 4.1 (m, 2, H am C-3), 3.73 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.85 (s, 6, $-OCH_3$), 4.6 - 4.8 (m, 2, H am C-1), 6.80 (m, 3, arom.), 7.15 (m, 4, arom. Isochinolin)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 311 (36), 178 (19), 173 (26), 160 (53), 151 (100), 145 (34), 142 (21), 132 (16), 131 (18), 117 (21), 115 (10), 107 (21), 91 (13), 77 (10), 65 (10)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2960, 2935, 2915, 2835, 1710, 1620, 1585, 1505, 1455, 1445, 1435, 1360, 1330, 1250, 1140, 1020, 910, 850

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**40**)

Ausbeute: 90 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 101 °C (Äthanol)

$C_{21}H_{23}NO_3$ (337.4) Ber. C 74.75 H 6.87 N 4.15

Gef. C 74.45 H 7.06 N 4.13

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.5 (m, 2, H am C-5), 3.5 - 4.0 (m, 2, H am C-6), 3.75 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.87 (s, 6, $-OCH_3$), 4.23 (m, 2, H am C-2), 6.15 (m, 1, H am C-3), 6.85 (m, 3, arom.), 7.35 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 337 (56), 199 (50), 186 (5), 178 (13), 171 (42), 158 (32), 157 (37), 156 (35), 151 (100), 143 (15), 135 (9), 128 (27), 115 (21), 107 (22). 91 (23), 77 (15), 65 (10), 56 (5)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2960, 2935, 2910, 2835, 1620, 1585, 1505, 1455, 1430, 1360, 1330, 1255, 1145, 1135, 1020, 960, 850, 690

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-4-phenylpiperazin (**41**)

Ausbeute: 90 % d.Th.

farbloseKristalle, Fp. 102 °C (Äthanol)

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.4) Ber. C 70.56 H 7.11 N 8.23

Gef. C 70.51 H 7.13 N 8.14

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.9 - 3.3 (m, 4, H am C-3, C-5), 3.4 - 4.0 (m, 4, H am C-2, C-6), 3.76 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.90 (s, 6, $-OCH_3$), 6.83 (m, 3, arom.), 6.8 - 7.5 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 340 (38), 221 (11), 202 (9), 189 (17), 178 (10), 161 (24), 151 (66), 132 (100), 120 (31), 118 (7), 105 (19), 104 (19), 91 (14), 77 (16), 70 (6), 56 (41)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2965, 2900, 2830, 2810, 1620, 1595, 1505, 1460, 1435, 1410, 1365, 1330, 1270, 1230, 1175, 1135, 1020, 970, 920, 900, 830, 800, 755, 725, 675

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-4-piperidinopiperidin (**42**)

Ausbeute: 70 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 83 °C (Ligroin)

$C_{20}H_{30}N_2O_3$ (346.5) Ber. C 69.33 H 8.73 N 8.09

Gef. C 69.03 H 8.55 N 8.01

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 2.0 (m, 10, H am C-3, C-7, C-8, C-9, C-11), 2.1 - 3.3 (m, 7, H am C-1, C-4, C-6, C-10, C-12), 3.6 - 4.3 (m, 1, H' am C-12), 4.3 - 4.9 (m, 1, H' am C-2), 3.67 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.85 (s, 6, $-OCH_3$), 6.77 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 346 (13), 178 (32), 167 (17), 151 (23), 124 (100), 111 (10), 110 (9), 107 (6), 96 (9), 84 (15), 56 (5), 55 (5)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2995, 2930, 2840, 2790, 1625, 1595, 1580, 1500, 1465, 1430, 1415, 1400, 1260, 1220, 1190, 1145, 1125, 1090, 1010, 960, 900, 850, 815, 770, 760, 720

4-Phenyl-1-phenylacetyl-piperidin (**43**)

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 66 °C (Benzol/Petroläther)

$C_{19}H_{21}NO$ (279.4) Ber. C 81.68 H 7.58 N 5.01

Gef. C 81.58 H 7.66 N 4.98

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 2.1 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.3 - 3.3 (m, 3, H' am C-2, C-6, H am C-4), 3.80 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.8 - 4.3 (m, 1, H am C-6), 4.3 - 5.1 (m, 1, H am C-2), 7.0 - 7.5 (m, 10, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 279 (45), 188 (100), 160 (15), 145 (35), 131 (6), 117 (15), 103 (6), 91 (60), 77 (4), 56 (7),

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3075, 3020, 2950, 2925, 2910, 2845, 1630, 1480, 1440, 1420, 1400, 1325, 1290, 1270, 1255, 1195, 1170, 1150, 1090, 1060, 1020, 1000, 990, 940, 890, 830, 745, 730, 690, 650

1-(4-Chlorphenylacetyl)-4-phenylpiperidin (**44**)

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 110 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{19}H_{20}ClNO$ (313.8) Ber. C 72.72 H 6.42 N 4.46

Gef. C 72.18 H 6.40 N 4.37

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 2.1 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.2 - 3.4 (m, 3, H' am C-2, C-6, H am C-4), 3.6 - 4.2 (m, 1, H am C-6), 3.70 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 4.4 - 5.0 (m, 1, H am C-2), 6.9 - 7.4 (m, 9, arom.),

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 313 (20), 188 (100), 160 (16), 145 (32), 125 (45), 117 (19), 115 (8), 103 (10), 91 (50), 89 (13), 77 (6), 65 (5), 56 (8)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3055, 3020, 2990, 2930, 2915, 2845, 1620, 1480, 1440, 1410, 1355, 1320, 1255, 1195, 1165, 1070, 995, 985, 850, 800, 760, 740, 685

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-phenylglutarsäureimid (**45**)

7.6 g (40 mmol) 3-Phenylglutarsäureanhydrid werden in 200 ml Xylol suspendiert und 7.2 g (40 mmol) Homoveratrylamin hinzugefügt. Anschließend wird 20 h am Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende braune Öl 2 h auf 200 °C im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform aufgenommen, mit 10proz. Natronlauge ausgeschüttelt, mit 10proz. Salzsäure angesäuert und die Chloroformphase abgetrennt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Chloroform im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert.

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 144 °C (Äthanol)

$C_{21}H_{23}NO_4$ (353.4) Ber. C 71.37 H 6.56 N 3.97

Gef. C 70.84 H 6.55 N 3.81

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.9 - 2.4 (m, 2, H am C-4), 2.5 - 3.1 (m, 4, H am C-5, $-CH_2-C_6H_5$), 3.6 - 4.4 (m, 3, H am C-3, $-\overset{|}{N}-CH_2-$), 3.90 (s, 6, $-OCH_3$), 6.85 (m, 3, arom.), 7.0 - 7.5 (m, 5, 3-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 353 (17), 164 (100), 151 (18), 149 (13), 117 (5), 104 (5), 103 (5), 91 (8), 77 (4)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3010, 2960, 2925, 2860, 2835, 1710, 1660, 1600, 1585, 1505, 1460, 1445, 1440, 1420, 1420, 1375, 1360, 1335, 1320, 1285. 1250, 1225, 1185, 1140, 1070, 1050, 1020, 915, 850, 805, 780, 760, 740, 730, 700, 690, 650, 620

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Säureamide **33 - 44** und des Säureimids **45** zu den Aminen **46 - 58**

Zu einer Suspension von 40 mmol Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Äther bzw. Tetrahydrofuran wird tropfenweise bei Raumtemperatur eine Lösung von 10 mmol Säureamid in etwa 50 ml wasserfreiem Äther bzw. Tetrahydrofuran gegeben. Anschließend wird 10 h am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und durch tropfenweise Zugabe von Wasser der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Lösungsmittel getrocknet und anschließend im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert oder aus dem angegebenen Lösungsmittel kristallisiert.

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-piperidin (**46**)

Ausbeute: 85 % d.Th. (Reduktion in Diäthyläther)
farblose Flüssigkeit, Kp. 130 °C (0.01 Torr), Ep. 5 °C
$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.3) Ber. N 5.62
Gef. N 5.66

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.2 - 1.9 (m, 6, H am C-3, C-4, C-5), 2.2 - 3.2 (m, 8, H am C-2, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.83 (s, 6, $-OCH_3$), 6.74 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 249 (0.7), 265 (2), 151 (7), 135 (1), 107 (2), 98 (100), 91 (2), 77 (2), 70 (4), 55 (6), 42 (5), 41 (6)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2935, 2855, 2830, 2800, 2765,

1600, 1585, 1505, 1455, 1445, 1435, 1410, 1365, 1345, 1320, 1250, 1145, 1130, 1100, 1020, 980, 855, 840, 800

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-2-methylpiperidin (**47**)

Ausbeute : 75 % d.Th. (Reduktion in Diäthyläther)

farblose Kristalle , Fp. 55 °C (Diäthyläther)

$C_{16}H_{25}NO_2$ (263.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 1.9 (m, 6, H am C-3, C-4, C-5), 1.1 (d, 3, 6 Hz, -CH-CH_3), 2.1 - 3.3 (m, 7, H am C-2, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.87 (s, 6, -OCH_3), 6.75 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 263 (0.4), 165 (4), 151 (15), 135 (3), 121 (5), 112 (100), 107 (4), 91 (4), 84 (3), 77 (3), 69 (2), 65 (2), 56 (5), 55 (7), 44 (8), 42 (4)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2930, 2855, 2830, 2795, 1600, 1585, 1500, 1455, 1445, 1435, 1410, 1365, 1325, 1250, 1145, 1130, 1070, 1015, 930, 890, 840, 800

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**48**)

Ausbeute: 50 % d.Th. (Reduktion in THF)

farblose Kristalle, Fp. 103 °C (Diäthyläther)

$C_{21}H_{27}NO_2$ (325.4) Ber. C 77.50 H 8.36 N 4.30

Gef. C 77.54 H 8.43 N 4.60

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.6 - 2.3 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.3 - 3.3 (m, 9, H am C-2, C-4, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.87 (s, 6, -OCH_3), 6.78 (m, 3, arom.), 7.26 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum (*Abbildung 4, Schema 3*, Seite 38 und 39): *m/e* (% Int.) = $M^{\ddagger}$ 325 (0.9), 324 (1.3), 174 (100), 165 (5), 151 (14), 131 (14), 115 (6), 107 (7), 103 (23), 91 (23), 77 (7), 70 (25), 65 (5), 56 (4), 44 (23), 42 (25)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2935, 2835, 2800, 2765, 1585, 1505, 1485, 1460, 1445, 1435, 1410, 1365, 1325, 1255, 1135, 1020, 985, 845, 800, 790

4-Benzyl-1-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-piperidin (**49**)

Ausbeute: 55 % d.Th. (Reduktion in Diäthyläther)

farblose Kristalle, Fp. 52 °C (Diäthyläther)

$C_{22}H_{29}NO_2$ (339.5) Ber. C 77.88 H 8.55 N 4.13

Gef. C 77.90 H 8.63 N 4.18

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 1.8 (m, 5, H am C-3, C-4, C-5), 1.8 - 3.3 (m, 10, H am C-2, C-6, $-\dot{N}-CH_2-CH_2-Ar$, $-CH_2-C_6H_5$), 3.83 (s, 6, $-OCH_3$), 6.73 (m, 3, arom.), 7.20 (m, 5, $-CH_2-C_6H_5$)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = $M^{\cdot+}$ 339 (0.3), 188 (100), 165 (2), 151 (14), 145 (1), 135 (1), 117 (5), 115 (2), 107 (4), 96 (5), 91 (22), 77 (2), 70 (5), 65 (3), 55 (3), 44 (10), 42 (8)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2925, 2835, 2800, 2765, 1600, 1585, 1505, 1445, 1435, 1410, 1325, 1250, 1135, 1020, 965, 845, 800, 790

4-Aminomethyl-1-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**50**)

Ausbeute: 50 % d.Th. (Reduktion in THF)

farblose Kristalle, Fp. 82 °C (Diäthyläther/Petroläther)

$C_{22}H_{30}N_2O_2$ (354.5) Ber. C 74.54 H 8.53 N 7.90

Gef. C 74.30 H 8.54 N 8.00

^{1}H-NMR (*Abbildung 3*, Seite 36)($CDCl_3$): δ/ppm = 1.6 - 3.0 (m, 12, H am C-2, C-3, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 2.78 (s, 2, -CH_2-NH_2), 1.07 (s breit, 2, -CH_2-NH_2, austauschbar), 3.85 (s, 6, -OCH_3), 6.73 (m, 3, arom.), 7.32 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 354 (0.3), 324 (2), 204 (17), 203 (100), 186 (55), 174 (15), 172 (12), 165 (8), 161 (20), 160 (8), 158 (10), 151 (14), 144 (5), 135 (4), 131 (7), 129 (9), 117 (6), 115 (8), 105 (7), 103 (10), 96 (6), 91 (18), 83 (6), 77 (7), 70 (12), 56 (9), 44 (8), 43 (6), 42 (31)

IR-Spektrum (KBr): ν̃/cm = 3385, 3000, 2935, 2850, 2800, 2260, 1580, 1500, 1460, 1430, 1360, 1330, 1310, 1250, 1230, 1200, 1140, 1110, 1020, 980, 930, 880, 810, 790, 755, 700, 685

4-(1-Hydroxyäthyl)-1-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**51**)

Ausbeute: 80 % d.Th. (Reduktion in THF)

farblose Kristalle, Fp. 116 °C (Diäthyläther)

$C_{23}H_{31}NO_3$ (369.5) Ber. C 74.76 H 8.46 N 3.79

Gef. C 74.58 H 8.79 N 3.94

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 0.94 (d, 3, 6 Hz, -CHOH-CH_3), 1.57 (s breit, 1, OH, austauschbar), 1.8 - 3.0 (m, 12, H am C-2, C-3, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2Ar), 3.68 (q, 1, -CHOH-CH_3), 3.82 (s, 6, -OCH_3), 6.72 (m, 3, arom.), 7.33 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 369 (0.3), 218 (100), 174 (3), 173 (4), 172 (3), 165 (5), 158 (4), 151 (14), 144 (2), 131 (3), 129 (4), 117 (3), 155 (4), 107 (3), 105 (4), 103 (6), 92 (10), 77 (4), 70 (5), 45 (16), 44 (4), 43 (5), 42 (14)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3570, 3000, 2950, 2930, 2820, 2770, 1585, 1505, 1445, 1410, 1370, 1330, 1250, 1130, 1100, 1080, 1020, 940, 840, 800, 790

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**52**)

Ausbeute: 80 % d.Th. (Reduktion in Diäthyläther)

farblose Kristalle, Fp. 79 °C (Petroläther)

$C_{19}H_{23}NO_2$ (297.4) Ber. C 76.73 H 7.80 N 4.71

Gef. C 76.88 H 8.29 N 4.73

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.82 (s, 4, -N-CH_2-CH_2-Ar), 2.88 (s, 4, H am C-3, C-4), 3.73 (s, 2, H am C-1), 3.87 (s, 6, $-OCH_3$), 6.80 (m, 3, arom.), 7.10 (m, 4, arom. Isochinolin)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 297 (0.7), 165 (1), 151 (7), 146 (100), 135 (1), 131 (3), 119 (4), 117 (9), 115 (4), 105 (4), 104 (4), 103 (3), 91 (5), 78 (3), 77 (3), 65 (3), 42 (8)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3000, 2930, 2830, 2800, 2760, 1580, 1505, 1460, 1410, 1365, 1250, 1085, 1020, 930, 840

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**53**)

Ausbeute: 70 % d.Th. (Reduktion in THF)

farblose Kristalle, Fp. 114 °C (Diäthyläther)

$C_{21}H_{25}NO_2$ (323.4) Ber. C 77.98 H 7.79 N 4.33

Gef. C 77.96 H 7.98 N 4.12

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.5 - 3.2 (m, 4, H am C-5, C-5), 2.80 (s, 4, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.2 - 3.5 (m, 2, H am C-2), 3.90 (s, 6, $-OCH_3$), 6.15 (m, 1, H am C-3), 6.82 (m, 3, arom.), 7.35 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 323 (8), 173 (15), 172 (100), 165 (3), 151 (8), 143 (9), 135 (2), 128 (8), 115 (5), 107 (4), 105 (3), 103 (3), 91 (7), 77 (4), 70 (2), 56 (2), 44 (20), 42 (52)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3025, 3000, 2950, 2925, 2850, 2830, 2800, 2750, 2720, 1600, 1585, 1505, 1485, 1460, 1435, 1410, 1385, 1360, 1330, 1300, 1250, 1230, 1200, 1140, 1125, 1020, 990, 955, 935, 845, 810, 745, 690

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperazin (**54**)

Ausbeute: 70 % d.Th. (Reduktion in THF)

farblose Kristalle, Fp. 96 °C (Diäthyläther)

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326.4) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58

Gef. C 73.54 H 8.05 N 8.54

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.5 - 3.0 (m, 8, H am C-2, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.1 - 3.3 (m, 4, H am C-3, C-5), 3.90 (s, 6, $-OCH_3$), 6.82 (m, 3, arom), 6.7 - 7.5 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 326 (3), 175 (100), 165 (3), 160 (9), 151 (15), 132 (30), 120 (6), 105 (14), 104 (21), 91 (11), 77 (17), 70 (75), 65 (4), 56 (18), 42 (21)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070, 3020, 3000, 2940, 2875, 2830, 2800, 2760, 1595, 1505, 1485, 1440, 1410, 1365, 1350, 1330, 1305, 1255, 1220, 1130, 1020, 1000, 920, 845, 810, 770, 725, 690

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-4-piperidinopiperidin (**55**)

Ausbeute: 80 % d.Th. (Reduktion in Diäthyläther)

farblose Kristalle, Fp. 82 °C (Petroläther)

$C_{20}H_{32}N_2O_2$ (332.5) Ber. C 72.25 H 9.70 N 8.43

Gef. C 71.97 H 9.64 N 8.45

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.3 - 1.9 (m, 10, H am C-3, C-7, C-8, C-9, C-11), 2.0 - 3.3 (m, 13, H am C-3, C-4, C-6, C-10, C-12, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.85 (s, 6,-OCH_3), 6.77 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 332 (0.5), 220 (6), 181 (100), 165 (24), 151 (50), 138 (26), 135 (14), 124 (44), 121 (15), 110 (29), 98 (62), 96 (62), 91 (12), 82 (10), 78 (10), 77 (10), 70 (50), 65 (6), 56 (15), 55 (23), 44 (8), 42 (31), 41 (12)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2990, 2920, 2840, 2780, 2750, 1595, 1575, 1500, 1455, 1440, 1400, 1360, 1340, 1320, 1250, 1220, 1130, 1100, 1015, 840, 800, 755

1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-3-phenylpiperidin (**56**)

Ausbeute: 70 % d.Th. (Reduktion in THF mit 8fachem Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid)

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 176 °C (Äthanol/Diäthyläther)

$C_{21}H_{27}NO_2$ (361.9) Ber. C 69.69 H 7.80 N 3.87

Gef. C 69.35 H 7.86 N 3.71

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.2 - 3.3 (m, 13, H am C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.87 (s, 6, $-OCH_3$), 6.78 (m, 3, arom.), 7.28 (m, 5, 3-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 325 (0.7), 174 (100), 165 (3), 151 (11), 145 (1), 135 (2), 131 (5), 121 (3), 117 (5), 115 (3), 104 (5), 91 (17), 82 (2), 78 (3), 77 (3), 70 (2), 44 (5), 42 (3)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3050, 3000, 2930, 2830, 2650, 2605, 2520, 2470, 1585, 1505, 1465, 1450, 1440, 1410, 1350, 1335, 1290, 1255, 1230, 1190, 1150, 1130, 1070, 1020, 960, 930, 840, 800, 760, 740, 690

1-Phenäthyl-4-phenylpiperidin (**57**)

Ausbeute: 80 % d.Th. (Reduktion in Diäthyläther)

farblose Kristalle, Fp. 70 °C (Diäthyläther)

$C_{19}H_{23}N$ (265.4) Ber. C 85.98 H 8.74 N 5.28

Gef. C 85.91 H 8.75 N 5.25

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.5 - 3.4 (m, 13, H am C-2, C-3,C-4, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 7.25 (m, 8, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 265 (0.3), 174 (100), 131 (17), 117 (6), 115 (12), 105 (12), 104 (10), 103 (21), 91 (29), 77 (14), 70 (45), 65 (10), 44 (43), 42 (29)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3070, 3050, 3020, 2930, 2870, 2840, 2800, 2760, 1590, 1480, 1455, 1440, 1360, 1335, 1320, 1300, 1260, 1230, 1135, 1115, 1070, 985, 965, 895, 750, 690

1-(4-Chlorphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**58**)

Ausbeute: 65 % d.Th. (Reduktion in THF)

farblose Kristalle, Fp. 77 °C (Petroläther)

$C_{19}H_{22}ClN$ (299.8) Ber. C 76.11 H 7.40 N 4.67

Gef. C 76.75 H 7.53 N 4.70

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.5 - 3.3 (m, 13, H am C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 7.23 (m, 7, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M$^+$ 299 (0.5), 174 (100), 131 (10), 125 (6), 117 (4), 115 (5), 103 (16), 91 (13), 77 (5), 70 (18), 65 (2), 56 (2), 44 (14), 42 (11)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3040, 3020, 2930, 2860, 2840, 2780, 2750, 1585, 1470, 1440, 1390, 1360, 1330, 1235, 1100, 1065, 1000, 980, 880, 835, 800, 745, 690

4-Acetaminomethyl-1-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**59**)

3.26 g (9 mmol) der Verbindung **50** werden zu 5 ml einer gesättigten Lösung von Natriumacetat in Wasser getropft, mit Eis gekühlt und gerührt. Dazu werden 2 ml Acetanhydrid getropft und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Äther mehrmals extrahiert, die Ätherauszüge mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum das Lösungmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in Benzol aufgenommen und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. In der Kälte kristallisiert die Verbindung aus.

Ausbeute: 50 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 130 °C (Benzol/Petroläther)

$C_{24}H_{32}N_2O_3$ (396.5) Ber. C 72.70 H 8.13 N 7.06

Gef. C 72.44 H 8.17 N 7.03

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.85 (s, 3, -CO-CH_3), 1.8 - 3.0 (m, 12, H am C-2, C-3, C-5, C-6 und -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.47 (d*, 2, 6 Hz, -CH_2-NH-), 3.83 (s, 6, -OCH_3), 5.06 (breit, 1, NH, austauschbar), 6,72 (m, 3, arom.), 7.32 (m, 5, 4-Phenyl)

* nach Austausch des aciden Protons mit D_2O: Singulett

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 396 (0.5), 324 (5), 245 (100), 186 (16), 174 (5), 173 (9), 172 (14), 165 (15), 158 (13), 151 (41), 146 (7), 145 (4), 143 (8), 135 (4), 131 (5), 129 (10), 117 (6), 115 (8), 107 (6), 105 (6), 103 (9), 91 (13), 72 (13), 70 (7), 43 (10), 42 (6)

IR-Spektrum: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3320, 3050, 2990, 2920, 2800, 2750, 1635, 1580, 1530, 1500, 1450, 1430, 1400, 1275, 1250, 1230, 1140, 1100, 1015, 970, 845, 810, 755, 700, 690

4-Cyano-1-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**60**)

1.9 g (10 mmol) 4-Cyano-4-phenylpiperidin werden mit 2.0 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxyphenäthylchlorid 12 h im Ölbad bei 100 °C unter Rühren erhitzt. Anschließend wird noch warm in Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen fallen glänzende Kristalle des Hydrochloridsalzes von **60** aus.

Ausbeute: 90 % d.Th.

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 254 °C (Äthanol)

$C_{22}H_{26}N_2O_2$. HCl (386.9) Ber. C 68.29 H 7.03 N 7.24

Gef. C 68.31 H 7.02 N 7.11

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.9 - 3.5 (m, 8, H am C-2, C-3, C-5, C-6), 2.75 (s, 4, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.86 (s, 6, -OCH_3), 6.77 (m, 3, arom.), 7.32 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 350 (0.5), 199 (100), 172 (1), 165 (2), 151 (6), 143 (2), 142 (3), 135 (1), 131 (3), 129 (3), 115 (6), 107 (3), 105 (2), 103 (6), 91 (9), 70 (2), 42 (17)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3350, 3300, 2930, 2830, 2630, 2540, 2420, 2350, 1580, 1500, 1450, 1440, 1410, 1320, 1250, 1230, 1130, 1015, 960, 920, 840, 790, 760, 690

4-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**61**)

Die Herstellung erfolgte analog der Vorschrift für **60** aus 4-Acetyl-4-phenylpiperidin.

Ausbeute: 90 % d.Th.

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 267 °C (Äthanol)

$C_{23}H_{29}NO_3$. HCl (404.0) Ber. C 68.39 H 7.49 N 3.47

Gef. C 68.38 H 7.48 N 3.43

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.94 (s, 3, -CO-CH_3), 2.0 - 3.1 (m, 12, H am C-2, C-3, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.87 (s, 6, -OCH_3), 6.78 (m, 3, arom.), 7.32 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 367 (0.2), 312 (1), 216 (100), 173 (4), 172 (4), 165 (5), 158 (6), 151 (6), 145 (1), 144 (2),

143 (1), 135 (1), 131 (3), 129 (4), 117 (2), 115 (3), 107 (2), 105 (2), 103 (5), 91 (7), 77 (3), 43 (8), 42 (13)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2990, 2920, 2830, 2650, 2510, 2420, 1690, 1680, 1500, 1450, 1430, 1405, 1340, 1250, 1225, 1140, 1130, 1010, 950, 840, 800, 750, 690

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 3,4-Diacetoxyphenäthylamin-Derivate 62 - 72

In 100 ml trockenem Methylenchlorid werden 10 mmol 3,4-Dimethoxyphenäthylamin-Derivat gelöst und auf - 5 °C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 20 mmol Bortribromid dazugetropft. Danach läßt man bei Raumtemperatur 3 h rühren, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit 10 ml Acetanhydrid. Nach 20 h wird der entstandene Kristallbrei abgesaugt, mit Benzol gewaschen, in Chloroform aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und mit Wasser nachgewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Petroläther ausgekocht. Nach dem Abkühlen scheiden sich aus der Petrolätherlösung die Kristalle der gesuchten Verbindung ab.

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-piperidin (62)

Ausbeute: 65 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 55 °C (Petroläther)

$C_{17}H_{23}NO_4$ (305.4) Ber. N 4.59

Gef. N 4.67

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.2 - 1.9 (m, 6, H am C-3, C-4, C-5), 2.2 - 3.0 (m, 8, H am C-2, C-6, $-\dot{N}-CH_2-CH_2-Ar$), 2.27 (s, 6, $-O-CO-CH_3$), 7.05 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 305 (0.4), 304 (0.5), 262 (0.3), 220 (0.4), 179 (0.2), 165 (0.4), 137 (3), 123 (5), 98 (100), 91 (2), 77 (2), 70 (3), 69 (5), 55 (9), 44 (6), 43 (30), 42 (11)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2935, 2855, 2800, 2765, 2730, 1710, 1590, 1490, 1460, 1435, 1415, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 950, 890, 820

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-2-methylpiperidin (63)

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 78 °C (Petroläther)

$C_{18}H_{25}NO_4$ (319.4) Ber. N 4.39

Gef. N 4.37

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.1 (d, 2, 6 Hz, $-\dot{C}H-CH_3$), 1.2 - 1.9 (m, 6, H am C-3, C-4, C-5), 2.0 - 3.2 (m, 7, H am C-2, C-6, $-\dot{N}-CH_2-CH_2-Ar$), 2.27 (s, 6, $-O-CO-CH_3$), 7.03 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 319 (0.4), 318 (0.6), 304 (1), 276 (0.5), 262 (0.7), 234 (0.3), 220 (0.2), 179 (0.5), 165 (0.4),

137 (4), 123 (6), 112 (100), 98 (5), 84 (4), 83 (3), 69 (3), 56 (7), 55 (14), 44 (19), 43 (24), 42 (11), 41 (10)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3025, 2930, 2850, 2800, 1760, 1495, 1435, 1415, 1360, 1250, 1175, 1100, 1000, 950, 885, 820

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**64**)

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 95 °C (Petroläther)

$C_{23}H_{27}NO_4$ (381.5) Ber. C 72.42 H 7.13 N 3.67

Gef. C 72.33 H 7.18 N 3.51

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.5 - 2.1 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.1 - 3.4 (m, 9, H am C-2, C-4, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 2.27 (s, 6, -O-CO-CH_3), 7.10 (m, 3, arom.), 7.27 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 381 (0.4), 380 (0.7), 338 (0.4), 296 (0.3), 179 (0.6), 174 (100), 165 (0.7), 137 (4), 131 (6), 123 (6), 117 (3), 115 (3), 103 (13), 91 (12), 77 (2), 70 (20), 56 (2), 44 (17), 43 (16), 42 (11)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2930, 2850, 2800, 2765, 1760, 1590, 1490, 1460, 1440, 1415, 1360, 1250, 1175, 1100, 1000, 950, 890, 820

4-Benzyl-1-(3,4-diacetoxyphenäthyl)-piperidin (**65**)

Ausbeute: 65 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 63 °C (Petroläther)

$C_{24}H_{29}NO_4$ (395.5) Ber. C 72.88 H 7.39 N 3.54

Gef. C 72,46 H 7.59 N 3.47

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.0 - 2.3 (m, 7, H am C-3, C-4, C-5, $-CH_2-C_6H_5$), 2.27 (s, 6, $-O-CO-CH_3$), 2.4 - 3.2 (m, 8, H am C-2, C-6, $-\dot{N}-CH_2-CH_2-Ar$), 7.07 (m, 3, arom.), 7.22 (m, 5, $-CH_2-C_6H_5$)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 395 (0.2), 394 (0.4), 352 (0.4), 310 (0.2), 302 (2), 194 (4), 188 (100), 179 (0.6), 165 (0.7), 145 (1), 137 (3), 123 (4), 117 (2), 115 (1), 105 (1), 96 (4), 91 (17), 70 (5), 56 (1), 44 (6), 43 (9), 42 (3)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2920, 2845, 2800, 2765, 1760, 1590, 1440, 1420, 1360, 1250, 1175, 1100, 1000, 890, 820

4-Cyano-1-(3,4-diacetoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**66**)

Ausbeute: 45 % d.Th.

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 219 °C (Aceton/Diäthyläther)

$C_{24}H_{26}N_2O_4$. HCl (443.0) Ber. C 65.07 H 6.14 N 6.32

Gef. C 64.89 H 6.08 N 6.26

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)(*Abbildung 5*, Seite 49): δ/ppm = 1.9 - 2.5 (m, 4, H am C-3, C-5), 2.5 - 3.3 (m, 4, H am C-2, C-6), 2.27 (s, 6, $-O-CO-CH_3$), 2.77 (s, 4, $-\dot{N}-CH_2-CH_2-Ar$), 7.08 (m, 3, arom.), 7.2 - 7.6 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 406 (8), 405 (1), 363 (1), 321 (1), 189 (100), 179 (2), 165 (1), 142 (9), 137 (12), 131 (14), 123 (12), 115 (24), 103 (17), 95 (14), 91 (45), 77 (10), 70 (9), 69 (14), 56 (14), 44 (14), 43 (50), 42 (56)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 3000, 2930, 2850, 2640, 2480, 2400, 1755, 1600, 1490, 1470, 1440, 1430, 1415, 1360, 1250, 1200, 1170, 1130, 1100, 1000, 965, 880, 830, 750, 690

4-Acetyl-1-(3,4-diacetoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin (**67**)

Ausbeute: 50 % d.Th.

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 239 °C (Aceton/Diäthyläther)

$C_{25}H_{29}NO_5$. HCl (460.0) Ber. C 65.28 H 6.57 N 3.05

Gef. C 64.98 H 6.58 N 3.02

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.7 - 3.1 (m, 12, H am C-2, C-3, C-5, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 1.92 (s, 3, -CO-CH_3), 2.27 (s, 6, -O-CO-CH_3), 7.08 (m, 3, arom.), 7.35 (m, 5, 4-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M+ 423 (0.3), 422 (0.5), 380 (1), 338 (0.7), 296 (0.2), 216 (100), 179 (2), 173 (9), 172 (9), 165 (1), 158 (14), 144 (5), 137 (12), 131 (8), 129 (9), 115 (9), 103 (11), 91 (15), 82 (6), 77 (9), 70 (6), 65 (4), 56 (9), 44 (6), 43 (62), 42 (46)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3400, 3050, 2920, 2840, 2630, 2500, 2330, 1760, 1620, 1490, 1420, 1360, 1250, 1200, 1170, 1100, 1000, 950, 890, 820, 750, 690

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**68**)

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 73 °C (Petroläther)

$C_{21}H_{23}NO_4$ (353.4) Ber. C 71.37 H 6.56 N 3.96

Gef. C 71.14 H 6.48 N 3.84

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.27 (s, 6, -O-CO-CH_3), 2.85 (s, 8, H am C-2, C-3, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.73 (s, 2, H am C-1), 7.10 (m, 7. arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 353 (0.2), 352 (0.4), 310 (0.3), 268 (0.1), 179 (0.1), 165 (0.4), 146 (100), 137 (1), 131 (2), 123 (4), 117 (8), 104 (3), 91 (4), 77 (2), 43 (18), 42 (8)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2920, 2800, 2760, 1760, 1490, 1460, 1420, 1365, 1250, 1175, 1100, 1000, 930, 890, 820

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (**69**)

Die Herstellung erfolgte sowohl nach der allgemeinen Vorschrift als auch folgendermaßen:
3.8 g (10 mmol) **53** werden mit 20 ml einer 40proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig 2 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, mit Acetanhydrid versetzt und wie oben aufgearbeitet.

Ausbeute: 55 % d.Th.
farblose Kristalle, Fp. 81 °C (Hexan)

$C_{23}H_{25}NO_4$ (379.4)	Ber.	C 66.46	H	6.64	N 3.34
	Gef.	C 66.08	H	6.32	N 3.27

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.4 - 3.0 (m, 8, H am C-5, C-6, C-α, -N-CH_2-CH_2-Ar), 2.29 (s, 6, -O-CO-CH_3), 3.22 (m, 2, H am C-2), 6.08 (m, 1, H am C-3), 7.12 (m, 3, arom.), 7.33 (m, 5, 4-Phenyl)
MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 379 (4), 378 (1), 336 (0.8), 292 (0.8), 179 (1), 172 (100), 165 (2), 155 (8), 143 (11), 136 (10), 128 (8), 123 (7), 115 (9), 91 (8), 44 (6), 43 (16), 42 (61)
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2930, 2850, 2800, 2765, 1760, 1590, 1460, 1440, 1415, 1360, 1250, 1200, 1170, 1110, 1000, 940, 920, 855, 840, 790

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-4-phenylpiperazin (**70**)

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 77 °C (Petroläther)

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382.4) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33

Gef. C 69.33 H 7.01 N 7.45

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.29 (s, 6, -O-CO-CH_3), 2.5 - 3.0 (m, 8, H am C-2, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 3.1 - 3.5 (m, 4, H am C-3, C-5), 6.8 - 7.5 (m, 5, 4-Phenyl), 7.12 (m, 3, arom.)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 382 (2), 381 (5), 339 (0.8), 297 (0.2), 175 (100), 173 (7), 160 (8), 145 (2), 137 (4), 132 (27), 123 (7), 105 (11), 104 (14), 91 (7), 77 (9), 70 (46), 56 (8), 43 (72), 42 (13)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2940, 2875, 2810, 1760, 1590, 1460, 1440, 1415, 1365, 1255, 1200, 1165, 1125, 1100, 1000, 950, 920, 885, 845, 755, 690

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-4-piperidinopiperidin (**71**)

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 79 °C (Petroläther)

$C_{22}H_{32}N_2O_4$ (388.5) Ber. C 68.01 H 8.30 N 7.21

Gef. C 67.91 H 8.25 N 7.24

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.2 - 2.0 (m, 10, H am C-3, C-7, C-8, C-9, C-11), 2.0 - 3.4 (m, 13, H am C-2, C-4, C-6, C-10, C-12, -N-CH_2-CH_2-Ar), 7.06 (m, 3, arom.), 2.27 (s, 6, -O-CO-CH_3)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 388 (12), 387 (1), 345 (0.6),

303 (24), 276 (7), 234 (9), 181 (100), 179 (10), 165 (15), 138 (28), 137 (26), 124 (81), 123 (13), 110 (19), 98 (74), 96 (98), 84 (19), 70 (87), 58 (17), 55 (24), 44 (17), 43 (43), 42 (46)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2970, 2920, 2845, 2785, 2740, 1760, 1490, 1430, 1360, 1250, 1210, 1170, 1140, 1120, 1100, 1000, 950, 890, 815, 765

1-(3,4-Diacetoxyphenäthyl)-3-phenylpiperidin (**72**)

Die Herstellung erfolgte analog **69**.

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 133 °C (Aceton)

$C_{23}H_{27}NO_4$. HCl (417.9)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.5 - 2.2 (m, 5, H am C-3, C-4, C-5), 2.27 (s, 6, -O-CO-CH_3), 2,5 - 3.4 (m, 8, H am C-2, C-6, -N-CH_2-CH_2-Ar), 7.06 (m, 3, arom.), 7.26 (m, 5, 3-Phenyl)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 381 (0.2), 380 (0.5), 338 (0.5), 296 (0.5), 179 (0.4), 174 (100), 172 (9), 165 (0.6), 145 (1), 137 (2), 131 (6), 123 (4), 117 (5), 104 (4), 91 (19), 82 (3), 77 (3), 65 (2), 44 (14), 43 (15), 42 (7)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2910, 2655, 2600, 2530, 1760, 1590, 1435, 1415, 1360, 1200, 1170, 1100, 1000, 950, 890, 825, 750, 690

exo-5,6-Epoxi-2-p-toluolsulfonyl-*exo*-3-trichlormethyl-2-aza-bicyclo[2.2.1.]heptan (**75**)

0.26 g Wasserstoffperoxid (80 %) werden in 2 ml Methylenchlorid auf 0 °C gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 1.7 g Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung wird in Anteilen zu einer Lösung von 1.6 g (4 mmol) **74** in 10 ml Methylenchlorid, in dem 2 g wasserfreies Natriumcarbonat suspendiert sind, gegeben. Nach vollendeter Zugabe wird 3 h am Rückfluß erhitzt, anschließend vom Niederschlag abfiltriert und das Methylenchlorid im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in heißem Äthanol aufgenommen. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab.

Ausbeute: 75 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 102 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{14}Cl_3NO_3S$ (382.7) Ber. C 43.94 H 3.69 N 3.66

Gef. C 43.80 H 3.71 N 3.61

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.67 und 2.32 (AB, 2, $J_{7,7'}$ = 11, H und H' am C-7), 2.42 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 3.42 (m, 1, H am C-4), 3.53 (d, 1, $J_{5n,6n}$ = 4), 4.35 (s, 1, H am C-3), 4.67 (m, 1, H am C-1), 7.48 (AA'BB', 4, J = 8), 4.10 (d, 1, $J_{5n,6n}$ = 4)

(*Abbildung 6*, Seite 56)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 381/383/385 (0.2/0.2/0.1), 348 (0.4), 347 (0.4), 346 (0.4), 311 (0.5), 264 (48), 230 (1), 228 (2), 226 (2), 194 (1), 192 (2), 190 (2), 174 (6), 172 (2), 162 (4), 160 (3), 155 (39), 139 (10), 108 (26), 91 (100), 81 (24), 65 (19) (*Schema 6*, Seite 59)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3025, 3000, 2920, 1580, 1480, 1430, 1355, 1345 , 1325, 1295, 1280, 1250, 1215, 1170, 1140, 1120, 1075, 1045, 1005, 950, 940, 915, 890, 845, 805, 775, 695

anti-7-Hydroxy-*exo*-6-methoxy-2-p-toluolsulfonyl-*endo*-3-trichlormethyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**76**)

Zu einer Lösung von 1.1 g (3 mmol) **75** in 5 ml Methanol wird eine Lösung von 2 ml konzentrierter Schwefelsäure in 2 ml Methanol getropft und 12 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser bis zur Trübung versetzt, worauf sich Kristalle abscheiden, die abgesaugt und aus wenig Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 95 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 163 °C (Äthanol)

$C_{15}H_{18}Cl_3NO_4S$ (414.7) Ber. C 43.44 H 4.37 N 3.30

Gef. C 43.31 H 4.35 N 3.08

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.80 (ddd, 1, $J_{5x,5n}$ = 14, $J_{5x,6n}$ = 4, $J_{4,5x}$ = 4, 5x-H), 3.45 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 2.80 (dd, 1, $J_{5x,5n}$ = 14, $J_{5n,6n}$ = 7, 5n-H), 2.97 (m, 1, 4-H), 3.0 (br 1, CH, austauschbar), 3.42 (s, 3, $-OCH_3$), 3.65 (m, 1, 7'-H), 4.35 (m, 1, 1-H), 4.46 (d, 1, $J_{3x,4}$ = 3, 3x-H), 7.58 (AA'BB', 4, CH_3-C_6H_4-), 4.03 (dd, 1, $J_{5n,6n}$ = 7, $J_{5x,6n}$ = 4, 6-H)(*Abb. 7*)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 413/415/417 (0.2/0.2/0.1), 399 (0.05), 397 (0.1), 395 (0.1), 385 (2), 383 (4), 381 (4), 296 (16), 264 (86), 260 (8), 258 (8), 230 (7), 228 (15), 226 (15), 155 (32), 91 (100), 81 (25), 80 (42), 65 (32)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3450, 2930, 2820, 1590, 1440, 1400, 1345, 1280 , 1250, 1160, 1100, 1080, 1030, 980, 930, 860, 830, 800, 775, 765, 700, 660, 630

exo-6-Chlor-*anti*-7-hydroxy-2-p-toluolsulfonyl-*endo*-3-trichlormethyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**77**)

3.8 g (20 mmol) Titantetrachlorid werden in 20 ml trockenem Toluol gelöst und zu einer Lösung von 1.1 g (3 mmol) **75** in 10 ml trockenem Toluol unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung gegeben. Anschließend wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, tropfenweise mit Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleibt ein weißlicher Rückstand, der aus Äthanol kristallisiert.

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 186 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{15}Cl_4NO_3S$ (419.2) Ber. C 40.12 H 3.61 N 3.34

Gef. C 40.01 H 3.60 N 3.16

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.2 - 2.6 (m, 1, 5x-H), 2.4 (br, 1, OH, austauschbar), 2.48 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 3.06 (dd, 1, $J_{5x,5n}$ = 14, $J_{5n,6n}$ = 7, 5n-H), 3.10 (m, 1, 4-H), 4.06 (m, 1, 7'-H), 4.50 (dd, 1, $J_{5x,6n}$ = 5, $J_{5n,6n}$ = 7, 6n-H), 4.50 (m, 1, 1-H), 4.76 (d, 1, $J_{3x,4}$ = 3.5, 3x-H), 7.58 (AA'BB', 4, CH_3-C_6H_4-)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 417/419/421/423 (0.2/0.3/0.1/0.05), 387 (0.1), 384 (0.2), 382 (0.2), 349 (0.2), 347 (0.3),

302 (9), 300 (18), 264 (20), 262 (7), 155 (32), 91 (100), 81 (10), 80 (20), 65 (34)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3470, 2920, 1580, 1435, 1330, 1290, 1260, 1150, 1075, 1020, 995, 965, 915, 900, 830, 800, 770, 730, 695, 655, 625

exo-6-Brom-*anti*-7-hydroxy-2-p-toluolsulfonyl-*endo*-3-trichlormethyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**78**)

1.1 g (3 mmol) **75** werden in 5 ml Äthanol gelöst und mit 0.4 ml (3 mmol) wäßriger Bromwasserstofflösung (63 %) 30 min am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser bis zur Trübung versetzt und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 75 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 185 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{15}BrCl_3NO_3S$ (463.6) Ber. C 36.27 H 3.26 N 3.02

Gef. C 36.26 H 3.27 N 2.88

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.36 - 2.86 (m, 1, 5x-H), 2.4 (br, 1, OH, austauschbar), 2.44 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 3.16 - 3.36 (m, 1, 4-H), 3.26 (dd, 1, $J_{5x,5n}$ = 14.5, $J_{5n,6n}$ = 7.5, 5n-H), 4.28 (m, 1, 7'-H), 4.58 (dd, 1, $J_{5n,6n}$ = 7.5, $J_{5x,6n}$ = 3, 6n-H), 4.78 (m, 1, 1-H), 4.98 (d, 1, $J_{3x,4}$ = 3.5, 3x-H), 7.57 (AA'BB', 4, CH_3-C_6H_4-),

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 461/463/465 (0.4/1.0/0.7), 428 (0.3) 426 (0.2), 384 (6), 382 (6), 346 (30), 344 (30), 310 (3) 308 (4), 306 (2), 264 (56), 155 (52), 91 (100), 80 (22), 65 (26)

(*Abbildung 9*, Seite 68 und *Schema 8*, Seite 69)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3470, 2920, 1580, 1435, 1330, 1290, 1250, 1150, 1130, 1080, 1010, 990, 960, 950, 830, 800, 765, 725, 700, 660, 630

endo-5-Brom-*exo*-6-hydroxy-2-p-toluolsulfonyl-*exo*-3-trichlormethyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**79**)

Zu einer Lösung von 1.1 g (3 mmol) **75** in 30 ml trockenem Toluol werden 1.5 g (6 mmol) Bortribromid unter Eiskühlung gegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert nach kurzer Zeit durch und kann aus Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 192 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{15}BrCl_3NO_3S$ (463.6) Ber. C 36.27 H 3.26 N 3.02

Gef. C 36.22 H 3.31 N 2.94

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.13 und 2.63 (AB, 2, $J_{7,7'}$ = 12, 7-, 7'-H), 2.35 (br, 1, OH, austauschbar), 2.40 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 3.20 (m, 1, 4-H), 4.07 (d, 1, $J_{5x,6n}$ = 6, 6n-H), 4.30 (s, 1, 3-H), 4.56 (m, 1, 1-H), 4.96 (dd, $J_{5x,6n}$ = 6, $J_{4,5x}$ = 2, 5x-H), 7.47 (AA'BB', 4, J = 8, CH_3-C_6H_4-) (*Abbildung 8*, Seite 65)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M$^+$ 461/463/465 (0.2/0.6/0.4), 448 (0.2), 446 (0.3), 444 (0.1), 430 (0.3), 428 (0.5), 426 (0.3), 386 (0.5), 384 (1), 382 (1), 346 (24), 344 (23), 342 (2), 340 (*Abbildung 10* und *Schema 9* Seite 70 und 71)

(6), 338 (6), 308 (1), 306 (2), 264 (6), 222 (100), 155 (62), 124 (6), 122 (6), 91 (85), 81 (4), 80 (6), 65 (21)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3470, 2920, 1585, 1450, 1390, 1320, 1270, 1150, 1115, 1075, 1010, 985, 935, 900, 870, 835, 800, 770, 740, 675

N-(*endo*-6-Dichlormethyl-*exo*-2-hydroxy-bicyclo[3.1.0.]hex-3-yl)-*endo*-p-toluolsulfonamid (**80**)

1.1 g (3 mmol) **75** in 80 ml trockenem Diäthyläther werden zu einer Suspension von 0.5 g (13 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml trockenem Diäthyläther getropft und am Rückfluß erhitzt. Alle 5 h wird eine Probe abgenommen und dünnschichtchromatographisch der Fortgang der Reaktion beobachtet (Fließmittel: Chloroform/Benzol/Aceton 8 + 2 + 2, R_f = 0.22). Nach etwa 48 h ist keine Ausgangssubstanz mehr vorhanden,und die Reaktion wird durch tropfenweise Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung beendet. Der Niederschlag wird abgesaugt und die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Man erhält farblose Kristallnadeln.

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 143 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_3S$ (350.3)	Ber.	C	48.01	H	4.89	N 4.00
	Gef.	C	48.29	H	4.96	N 4.09

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 0.7 - 2.4 (m, 4, H am C-1, C-4, C-5), 1.9 (br, 1, OH, austauschbar), 2.42 (s, 3, $C\underline{H}_3$-C_6H_4-), 2.5 - 3.0 (m, 1, H am C-6), 3.4 - 4.2 (m, 2, H am C-2, C-3), 5.13 (d, 1, 8 Hz, NH, austauschbar), 5.72 (d, 1, 9 Hz, -$\dot{C}$H-C$\underline{H}Cl_2$), 7.52 (AA'BB', 4, 8 Hz, CH_3-$C_6\underline{H}_4$-) (*Abbildung 11*, Seite 76)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 349/351 (2/1.3), 309 (4), 307 (15), 305 (20), 272 (13), 270 (31), 236 (5), 172 (9), 155 (42), 152 (15), 150 (24), 114 (25), 91 (100), 80(8), 72 (31), 65 (29), 44 (12), 43 (13)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3435, 3130, 2965, 2920, 1615, 1595, 1480, 1450, 1430, 1400, 1370, 1310, 1300, 1280, 1230, 1150, 1105, 1090, 1030, 945, 915, 885, 810, 730, 700, 660

3-Dichlormethylen-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**81**)

Vorschrift A: 2.2 g (6 mmol) **75** werden in 10 ml Äthanol gelöst und zu einer Lösung von 0.8 g (20 mmol) Natriumborhydrid in 30 ml Äthanol getropft. Dann wird 6 h am Rückfluß erhitzt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 80 % d.Th.

Vorschrift B: 1.1 g (3 mmol) **75** werden 3 h in 30 ml 10proz. äthanolischer Kalilauge am Rückfluß erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Die Ausbeute beträgt 85 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 110 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{15}Cl_2NO_3S$ (346.2) Ber. C 48.57 H 3.78 N 4.05

Ber. C 48.56 H 3.82 N 4.06

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.4 und 1.8 (AB, 2, J=11 Hz, 7-, 7'-H), 2.42 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 3.52 (dd, 1, $J_{5n,6n}$ = 4, $J_{5n,7}$ = 1.5, 5n-H), 3.75 (m, 1, 4-H), 3.78 (dd, 1, $J_{5n,6n}$ = 4, $J_{6n,7}$ = 1.5, 6n-H), 4.75 (m, 1, 1-H), 7.55 (AA'BB', 4, J=8 Hz, CH_3-C_6H_4-)

^{13}C-NMR ("off-resonance")($CDCl_3$): δ/ppm = 21.3 (q, 1, CH_3-C_6H_4-), 27.2 (t, 1, C-7), 47.1 (d, 1, C-4), 48.6 (d, 1, C-5), 50.4 (d, 1, C-6), 67.4 (d, 1, C-1), 105.9 (s, -C=CCl_2), 126.6 (d, 2, C-3', C-5'), 129.2 (d, 2, C-2', C-6'), 137.6 (s, 1, C-4'), 138.5 (s, 1, C-1'), 143.7 (s, 1, C-3) (*Abbildung 12*, Seite 82)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 345/347/349 (7/5/2), 310 (0.1), 233 (0.2), 381 (0.3), 248 (4), 246 (11), 218 (1), 216 (4), 190 (2), 161 (10), 155 (40), 139 (9), 126 (13), 99 (14), 91 (100), 81 (17), 65 (3), 63 (14) (*Schema 11*, Seite 81)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3015, 2950, 2955, 1630, 1585, 1480, 1430, 1330, 1300, 1285, 1250, 1235, 1195, 1150, 1110, 1080, 1000, 960, 920, 880, 840, 810, 710, 665

exo-3-Dichlormethyl-*exo*-5,6-epoxi-2-p-toluolsulfonyl-2-aza-bicyclo 2.2.1. heptan (82)

1.1 g (3 mmol) 75 werden in Äthanol gelöst und mit 0.01 g Platindioxid versetzt. Dann wird solange Wasserstoff eingeleitet bis keine Aufnahme mehr erfolgt (etwa 72 h). Aus der filtrierten Lösung fallen in der Kälte Kristalle aus. Durch

Einengen und Zugabe von Wasser wird die Ausbeute erhöht.

Ausbeute: 85 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 140 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{15}Cl_2NO_3S$ (348.2) Ber. C 48.29 H 4.34 N 4.02

Gef. C 48.34 H 4.36 N 3.81

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.57 und 2.05 (AB, 2, J = 11 Hz, H am C-7), 2.47 (s, 3, $C\underline{H}_3$-C_6H_4-), 3.30 (d, 1, $J_{5n,6n}$ = 3.5, 5n-H), 3.30 (m, 1, 4-H), 3.52 (d, 1, $J_{5n,6n}$ = 3.5, 6n-H), 3.74 (d, 1, $J_{3n,8}$ = 3, 3n-H), 4.18 (m, 1, 1-H), 6.23 (d, 1, $J_{3n,8}$ = 3, -CH-$C\underline{H}Cl_2$), 7.62 (AA'BB', 4, J = 8 Hz, CH_3-$C_6\underline{H}_4$-) (*Abb.13*, S. 85)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 347/349 (6/4), 314 (1), 312 (3), 264 (41), 194 (7), 192 (9), 155 (38), 139 (11), 108 (38), 91 (100), 81 (31), 80 (14), 65 (24)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3450, 3030, 2960, 2920, 2850, 1590, 1485, 1440, 1395, 1380, 1350, 1335, 1300, 1260, 1220, 1200, 1180, 1150, 1120, 1080, 1060, 1030, 1000, 970, 930, 900, 890, 850, 825, 810, 790, 765, 710, 680, 600

exo-3-Trichlormethyl-2-p-toluolsulfonyl-2-azabicyclo[2.2.1.]-heptan (**83**)

1.1 g (3 mmol) **74** werden unter Zugabe von 0.01 g Platindioxid in Äthanol gelöst und hydriert. Nach 2 h ist die berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum auf die Hälfte eingeengt. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab.

Ausbeute: 95 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 127 °C (Äthanol)

$C_{14}H_{16}Cl_3NO_2S$ (368.7) Ber. C 45.60 H 4.37 N 3.80

Gef. C 45.64 H 4.37 N 3.71

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.36 und 2.68 (AB, 2, J = 11 Hz, 7-, 7'-H), 1.5 - 2.5 (m, 4, H am C-5, C-6), 2.38 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 3.18 (m, 1, 4-H), 4.33 (s, 1, 3n-H), 4.58 (m, 1, 1-H), 7.47 (AA'BB', 4, J = 8 Hz, CH_3-C_6H_4-)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 367/369/371 (0.2/0.2/0.1), 334 (0.7), 332 (1), 275(2), 250 (100), 222 (44), 155 (44), 91 (76), 67 (15), 65 (20)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 2990, 2950, 2920, 2870, 1580, 1440, 1350, 1320, 1300, 1240, 1170, 1140, 1080, 1020, 975, 945, 920, 885, 830, 795, 765, 700, 660

N-[1-(1,3-Cyclopentadienyl)-2,2,2-trichloräthyl]-p-toluolsulfonamid (**84**)

1.1 g (3 mmol) **74** werden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 10 ml 64proz. Bromwasserstofflösung (bzw. 20 ml konz. Salzsäurelösung) versetzt und 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten fallen Kristalle aus, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 80 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 192 °C (Zers.) (Äthanol)

$C_{14}H_{14}Cl_3NO_2S$ (366.7) Ber. C 45.86 H 3.85 N 3.82

Gef. C 45.63 H 3.88 N 3.61

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.30 (s, 3, CH_3-C_6H_4-), 2.86 (dd, 2, J_{gem} = 10 Hz, J_{allyl} = 1.5 Hz, H am C-5), 5.0 (d, 1, -CH-NH-, J=10), 5.98 (d, 1, J = 10 Hz, NH, austauschbar), 6.15 - 6.65 (m, 3, H am C-2, C-3, C-4), 7.42 (AA'BB', 4, J = 8 Hz, CH_3-C_6H_4-) *Abb.14*, 87)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 365/367/369 (1/1/0.5), 331 (2), 329 (3), 304 (1), 302 (2), 300 (2), 248 (71), 255 (55), 139 (12), 91 (100), 77 (19), 65 (33) (*Schema 12*, Seite 88)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3235, 3030, 2950, 1585, 1425, 1350, 1325, 1275, 1150, 1070, 900, 800, 775, 700, 650

N-(3-Cyclopentenylmethyl)-3,4-dimethoxyphenylacetamid (**89**)

4.8 g (50 mmol) 3-Cyclopentenylmethylamin[76] werden in 300 ml trockenem Benzol gelöst, mit 10.7 g (50 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid in 100 ml Benzol versetzt und unter Zugabe von 20 g trockenem Natriumcarbonat über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 1 h am Rückfluß erhitzt, noch heiß vom Niederschlag abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum etwa zur Hälfte abdestilliert und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Abkühlen bilden sich feine farblose Kristallnadeln.

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristallnadeln, Fp. 97 °C (Benzol/Petroläther)

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275.4)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.6 - 2.7 (m, 5, H am C-1, C-2, C-5), 3.2 (t, 2, J = 6 Hz, $-CH_2$-NH-), 3.5 (s, 2, $-CH_2$-CO-), 3.88 (s,

6, $-OCH_3$), 5.6 (s, 2, H am C-3, C-4), 5.6 (br, 1, NH, austauschbar), 6.80 (m, 3, arom.) (*Abbildung 15*, Seite 91)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 275 (25), 209 (13), 195 (15), 178 (4), 165 (12), 152 (35), 151 (100), 138 (10), 137 (31), 124 (6), 125 (5), 107 (12), 91 (6), 81 (9), 79 (12), 77 (7), 65 (6), 53 (4), 41 (5)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420, 3000, 2960, 2930, 2835, 1650, 1600, 1585, 1505, 1455, 1435, 1410, 1330, 1255, 1230, 1150, 1130, 1020, 945, 850

N-(3-Cyclopentenylmethyl)-3,4-dimethoxyphenäthylamin (**90**)

5.5 g (20 mmol) **89** werden in 100 ml wasserfreiem THF gelöst und zu einer Suspension von 4.5 g (120 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml THF getropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird durch tropfenweise Zugabe von Wasser der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid zersetzt. Dann wird vom Niederschlag abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr bei 130 °C (0.01 Torr) destilliert. Das farblose Öl wird in wenig Äthanol gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Äther bis zur leichten Trübung versetzt. In der Kälte bilden sich farblose Kristalle des Hydrochloridsalzes.

Ausbeute: 60 % d.Th.

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 172 °C (Äthanol/Äther)

$C_{16}H_{23}NO_2$. HCl (297.8) Ber. C 64.54 H 8.12 N 4.70

Gef. C 64.34 H 8.05 N 4.77

^{1}H-NMR des HCl-Salzes ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.0 - 3.5 (m, 11, H am C-1, C-2, C-5, $-CH_2-\overset{+}{N}H_2-CH_2-CH_2-Ar$), 3.86 (s, 6, $-OCH_3$), 5.67 (s, 2, H am C-3, C-4), 6.80 (m, 3, arom.), 9.65 (br, 2, $-\overset{+}{N}H_2-$, austauschbar)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 261 (2), 194 (5), 178 (9), 165 (13), 152 (31), 151 (42), 110 (40), 91 (9), 81 (13), 79 (15), 77 (13), 65 (11), 53 (9), 44 (100), 41 (13), 30 (9) (*Schema 14*, Seite 93)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 3050, 2930, 2830, 2760, 2570, 2500, 2430, 1600, 1580, 1510, 1455, 1440, 1410, 1320, 1250, 1230, 1180, 1135, 1020, 915, 840, 800, 760, 730, 700, 690

N-(3,4-Dibromcyclopentylmethyl)-3,4-dimethoxyphenäthylamin (**91**)

0.3 g (1 mmol) des Hydrochloridsalzes von **90** werden in 10 ml Chloroform gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Tropfenweise werden 0.16 g (1 mmol) Brom in 5 ml Chloroform unter Rühren dazugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand sofort aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 60 % d.Th.

$C_{16}H_{23}Br_2NO_2$. HCl (457.6)

farblose Kristalle (HCl-Salz), Fp. 220 °C (Äthanol/Äther)

^{1}H-NMR des HCl-Salzes ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.8 - 3.6 (m, 11, H am C-1, C-2, C-5, $-CH_2-\overset{+}{N}H_2-CH_2-CH_2-Ar$), 3.85 (s, 6, $-OCH_3$), 4.55 (m, 2, H am C-3, C-4), 6.80 (m, 3, arom.), 9.35 (br, 2, $-\overset{+}{N}H_2-$, austauschbar)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 419/421/423 (0.1/0.2/0.1), 272 (12), 270 (23), 268 (12), 228 (6), 226 (14), 224 (8), 194 (5), 190 (41), 188 (40), 165 (12), 151 (33), 146 (12), 144 (35), 121 (6), 110 (12), 91 (10), 79 (39), 44 (100), 30 (40) (*Schema 15*, S.94)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2930, 2780, 1585, 1505, 1450, 1330, 1255, 1150, 1135, 1015, 845, 800, 760

N-(3-Trichlor-1-hydroxyäthyl)-3,4-dimethoxyphenylacetamid (**95**)

1.5 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylacetamid und 2.0 g (10 mmol) Trichloracetaldehyd werden miteinander geschmolzen und 20 min im flüssigen Zustand gerührt. Nach dem Erkalten wird in Äthanol unter Erwärmen gelöst. In der Kälte scheiden sich Kristalle ab.

Ausbeute: 85 % d.Th.

farblose Kristalle, Fp. 148 °C (Äthanol)

$C_{12}H_{14}Cl_3NO_4$ (342.6) Ber. C 42.07 H 4.12 N 4.09

Gef. C 43.28 H 4.23 N 4.08

^{1}H-NMR([D_6]DMSO): δ/ppm = 3.52 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.75 (s, 6, $-OCH_3$), 5.75 (dd, 1, $J_{CH,NH}$ = 9 Hz, $J_{CH,OH}$ = 6 Hz, $-NH-\underset{|}{C}H-OH$), 6.86 (m, 3, arom.), 7.62 (d, 1, J = 6 Hz, OH, austauschbar), 8.76 (d, 1, J = 9 Hz, NH, austauschbar) (*Abbildung 16*, S.97 und *Tabelle 22*, Seite 97)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 341/343/345 (0.9/1.0/0.3), 306 (0.2), 289 (0.2), 324 (0.3), 195 (25), 178 (3), 151 (100), 135 (3), 105 (10), 80 (10)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3275, 3080, 3000, 2930, 2830, 2700, 2640, 1595, 1580, 1500, 1430, 1410, 1350, 1250, 1225, 1180, 1150, 1130, 1080, 1010, 995, 945, 850, 815, 800, 750, 620

N-(1,2,2,2-Tetrachloräthyl)-3,4-dimethoxyphenylacetamid (**96**)

3.4 g (10 mmol) **95** werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2.4 g (20 mmol) Thionylchlorid versetzt. Nach 48 stündigem erhitzen am Rückfluß wird mit 2 Tropfen Pyridin versetzt, wodurch die trübe Lösung klar wird. Dann wird im Vakuum eingeengt und der feste Rückstand mit Tetrachlorkohlenstoff sooft ausgekocht, bis sich nichts mehr löst. Aus den vereinigten Tetrachlorkohlenstoffauszügen fallen in der Kälte gelbliche Kristalle aus.

Ausbeute: 70 % d.Th.

gelbliche Kristalle, Fp. 155 °C (Tetrachlorkohlenstoff)

$C_{12}H_{13}Cl_4NO_3$ (361.1)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.64 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.86 (s, 6, $-OCH_3$), 6.58 (br, 1, NH, austauschbar), 6.58 (s, 1, $-NH-\underline{C}\underline{H}-Cl$), 6.80 (m, 3, arom.) (*Tabelle 22*, Seite 97)

MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 359/361/363/365 (0.5/0.6/0.3/0.1), 327 (0.5), 325 (2), 323 (2), 291 (3), 289 (4), 254 (1), 195 (3), 178 (11), 151 (100), 135 (4), 105 (12), 77 (8), 65 (9)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3270, 3000, 2830, 1655, 1600, 1580, 1500, 1460, 1430, 1330, 1250, 1220, 1150, 1015, 850, 820, 780, 740, 690

N-(2,2,2-Trichloräthyliden)-3,4-dimethoxyphenylacetamid (97)

Zu einer Lösung von 1.4 g (4 mmol) **96** in 20 ml trockenem Benzol wird eine Lösung von 0.35 g (4 mmol) frisch destilliertem (über Natrium) Triäthylamin in 2 ml trockenem Benzol unter Rühren getropft. Nach 10 min wird vom Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand sofort im Kugelrohr bei 180 °C (0.05 Torr) destilliert. Man erhält ein gelbliches Öl.

Ausbeute: 50 % d.Th.
gelbliches Öl, Kp. 180 °C (0.05 Torr)(Kugelrohr)
$C_{12}H_{12}Cl_3NO_3$ (324.6)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.85 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 3.93 (s, 6, $-OCH_3$), 6.86 (m, 3, arom.), 7.52 (s, 1, $-CO-N=CH-CCl_3$)(*Tabelle 22*, Seite 97)
MS-Spektrum: *m/e* (% Int.) = M^+ 323/325/327 (0.9/1.2/0.7), 291 (3), 289 (4), 195 (25), 178 (8), 151 (100), 135 (8), 105 (15), 77 (10), 65 (10)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3380, 3000, 2930, 2830, 1710 - 1660, 1580, 1475, 1450, 1410, 1330, 1250 - 1200, 1130, 1100, 1015, 935, 895, 850, 800 - 700

3,4-Dimethoxyphenylacetylisocyanat (**99**)

2.1 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid werden in 20 ml absolutem Diäthyläther gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 1.2 g (11 mmol) frisch bereitetem, trockenem Silbercyanat in 20 ml absolutem Diäthyläther unter Feuchtigkeitsausschluß getropft. Nach 2 h wird vom Niederschlag mittels einer G 3 Fritte abgetrennt, der Äther im Vakuum abdestilliert und sofort ein IR- bzw. ein ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen.

Ausbeute: 70 % d.Th.

instabile, feuchtigkeitsempfindliche Flüssigkeit

$C_{11}H_{11}NO_4$ (221.2)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.9 (s, 6, $-OCH_3$), 4.1 (s, 2, $-CH_2-CO-$), 6.85 (m, 3, arom.)

IR-Spektrum (Film): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3350, 3170, 3000, 2960, 2935, 2830, 2230, 1770, 1720, 1650, 1620, 1600, 1580, 1500, 1450, 1400, 1330, 1250, 1230, 1180, 1145, 1130, 1015, 950, 840, 800, 770, 750

(*Abbildung 17*, Seite 100)

6. LITERATURVERZEICHNIS

1) L.I.GOLDBERG Dopamin: The Different Catecholamin, In: R.Schröder, Dopamin, F.K.Schaltauer Verlag, Stuttgart - New York 1975
2) A.CARLSSON, Pharmacol.Rev. 11, 490 (1959)
3) N.-E.ANDEN, A.CARLSSON, A.DAHLSTRÖHM, K.FUXE, N.-A. HILLARP und K.LARSSON, Life Science 3, 523 (1964)
4) H.EHRINGER und O.HORNYKIEWICZ, Klin. Wschr. 38, 1236-39 (1960)
5) H.P.G.SCHNEIDER und S.M.McCANN, Endocrinol. 85, 121-32 (1969)
6) N.E.ANDEN, J. Pharm. Pharmacol. 24, 905-6 (1972)
7) T.HÖKFELT, A.LJUNGDAHL, K.FUXE und O.JOHANSSON, Science 184, 177-79 (1974)
8) M.O.THORNER, The Lancet 7908, 662-64 (1975)
9) T.L.SOURKES, Rev. Can. Biol. 31, 153-68 (1972)
10) M.L.VOGT, Adv. Neurol. 3, 217-22 (1973)
11) J.D.CONNOR, The Nigro-Neostrial Pathway: The Effects Produced by Iontophoretic Dopamin, 193-206, und O.HORNYKIEWICZ, Dopamine and Extrapyramidal Motor Function and Dysfunction, in: Irwin J.KOPLIN (Hrg.), Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., Vol. 50, Neurotransmitter, The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1972
12) Handb. Exp. Pharm. XXXIII, Catecholamines, Ed. H.Blaschko u. E.Muscholl, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1972
13) G.N.WOODRUFF, Comp. gen. Pharmac. 2, 439-455 (1971)
14) R.F.REKKER, D.J.C.ENGEL und G.G.NYS, J. Pharm. Pharmacol. 24, 589-91 (1972)
15) A.M.ERNST, Psychopharmacol. 7, 391-99 (1965)
16) N.E.ANDEN, A.RUBENSON, K.FUXE und T.HÖKFELT, J. Pharm. Pharmacol. 19, 627-29 (1967)
17) R.M.PINDER, Adv. Neurol. 3, 295-305 (1973)
18) R.MILLER, A.HORN und L.IVERSEN, Nature 250, 238-41 (1974)
19) G.N.WOODRUFF, A.O.ELKHAWAD, A.R.CROSSMAN und R.J.WALKER, J. Pharm. Pharmacol. 26, 740-41 (1974)

20) J.G.CANNON, J.C.KIM und M.A.ALEEM, J. Med. Chem. 15(4), 348-50 (1972)
21) J.G.CANNON, Adv. Neurolog. 9, 177-83 (1975)
22) B.COSTALL, R.J.NAYLOR und R.M.PINDER, J. Pharm. Pharmacol. 26, 753-62 (1974)
23) R.J.BORGMAN, J.J.McPHILLIPS, R.E.STITZEL und I.J.GOODMAN, J. Med.Chem. 16(6), 630-33 (1973)
24) A.BARNETT, J.GOLDSTEIN, R.TABER und E.FIEDLER, Pharmacologist 16(2), 205 (1974)
25) L.A.WALTER, R.J.GYURIK und WEI CHANG, J. Med. Chem. 16(6), 735-36 (1973)
26) Japan. 74 16873 (1974)
27) K.FUXE, Adv. Neurolog. 3, 273-79 (1973)
28) W.H.OLDENDORF, Drug Penetration of the Blood-Barrier, Zimmermann und R.George (Hrg.), Raven Press, New York 1974
29) J.G.CANNON, J.F.HENSIAK und Allan M.BURKMAN, J. Pharm. Sci. 11, 1112-13 (1963)
30) R.J.BALDESSARINI, K.G.WALTON und R.J.BORGMANN, Neuropharmacology 14(10), 725-31 (1975)
31) S.PREPAS, M.K.MENON und W.G.CLARK, J. Pharm. Pharmacol. 25, 659-60 (1973)
32) O.EISLEB und O.SCHAUMANN, Dtsch. med. Wschr. 65, 967 (1939)
33) A.H.BECKETT und A.F.CASY, Prog. Med. Chem. 2, 43, Hrg.: G.P. Ellis und G.B.West
34) K.A.JENSEN, F.LUNDQUIST, E.REKLING und C.G.WOLFFBRANDT, Dansk Tidsskr. Farmaci 17, 173 (1943)
35) DRP. 752 755 (1944)
36) R.S.WILSON, M.E.ROGERS, C.B.PERT und S.H.SNYDER, J. Med. Chem. 18(3), 240-42 (1975)
37) OH-ISHI und E.L.MAY, J. Med. Chem. 16(12), 1376-78 (1973)
38) T.KAMETANI und T.AOYAMA, Yakugaku Zasshi 94(11), 1489-90 (1974)
39) S.J.DAUM, C.M.MARTINI, R.K.KULLNIG und R.L.CLARKE, J. Med. Chem. 18(5), 496-501 (1975)
40) M.A.IORIO und A.F.COSY, J. Pharm. Pharmacol. 27(2), 140-41 (1975)

41) G.SATZINGER, Liebigs Ann. Chem. 12, 1965-80 (1974)
42) Belg. Pat. 576331 (1959)
43) P.A.JANSSEN, J. Med. Pharmac. Chem. 1, 281 (1959)
44) P.A.JANSSEN, Med. Chem. 4-II, 199, Hrg.: Maxwell Gordon, Academic Press, New York 1967
45) Japan. Kokai 75 24,276 (1975, ref.: C.A. 83, 147500 k
46) Swiss 562,794 (1975), ref.: C.A. 83, 178843 d
47) Swiss 554,336 (1974), ref.: C.A. 80, 31259 p
48) Ger. Off. 2,404,113 (1974), ref.: C.A. 81, 152011 q
49) P.A.J.JANSSEN, A.H.JAGENEAU und J.HUYGENS, J. Med. Pharm. Chem. 1, 299 (1959)
50) Brit. 1,356,118 (1974), ref.: C.A. 81, 105305 d
51) F.C.COLPAERT, C.J.E.NIEMEGEERS, H.LAL und P.A.J.JANSSEN, Life Sci. 16(5), 717-27 (1975)
52) Japan. Kokai 75 14,682 (1975), ref.: C.A. 83, 131464 r
53) Japan. Kokai 75 18,475 (1975), ref.: C.A. 83, 131467 u
54) Japan. Kokai 75 25,571 (1975), ref.: C.A. 83, 131471 r
55) U.S. 2,927,924 (1960)
56) U.S. 2,956,058 (1960)
57) Brit. 836,753 (1960)
58) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 3, Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
59) H.WEITKAMP und F.KORTE, Chem. Ber. 95, 2896-2900 (1962)
60) M.BALDWIN, A.G.LOUDON, A.MACCOLL, L.J.HAYNES und K.L.STUART, J. Chem. Soc. C, 154-61 (1967)
61) L.W.REEVES und K.O.STRØMME, J. Chem. Phys. 34, 1711 (1961)
62) H.SCHWARZ und F.BOHLMANN, O.M.S. 7, 1197-1202 (1973)
63) H.SCHWARZ und F.BOHLMANN, Tetrahedron Lett. 38, 3703-06 (1973)
64) A.M.DUFFIELD und C.DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4554 (1965)
65) R.A.W.JOHNSTONE, B.J.MILLARD und E.J.WISE, J. Org. Chem. C, 307 (1967)
66) MALLARD und WILSON, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. XI III, 246 (1954)

67) H.STERK und H.JANCK, Monatsh. Chem. 98, 1763-66 (1967)
68) A.M.DUFFIELD, H.BUDZIKIEWICZ und C.DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc. 87, 2913 (1965)
69) G.CASINI und M.L.SALVI, Nucl. Magn. Res. Chem., Proc. Symp., Cagliani, Italy 1964, Hrg.: Biago Pesce, New York 1965, 255-62
70) R.A.SAUNDERS und A.E.WILLIAMS, Advances in Mass Spectrometry, Vol. 3, Hrg.:Institute of Petroleum
71) A.M.OUFFIELD, H.BUDZIKIEWICZ, O.H.WILLIAMS und C.DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc. 87, 810 (1965)
72) C.LINDBERG, C.BOGENTOFT und B.DANIELSSON, Acta Pharm. Sued. 11(3), 201 (1974)
73) M.BARASH und J.M.OSBOND, J. Chem. Soc. 2157 (1959)
74) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. VI/3, S. 145, Thieme-Verlag, Stuttgart 1965
75) G.KRESZE und R.ALBRECHT, Chem. Ber. 97, 490 (1964)
76) P.G.GASSMANN und D.C.HECKERT, Tetrahedron 21, 2725 (1965)
77) W.J.MIDDLETON und C.G.KRESPAN, J. Org. Chem. 30, 1398 (1965)
78) B.A.ARBUZOV und N.N.ZOBOVA, Dokl. Akad.Nauk SSSR, 167(4), 815 (1966)
79) P.S.PORTOGHESE, A.A.MIKAIL und H.J.KUPFERBERG, J. Med. Chem. 11, 219 (1968)
80) J.-M.BIEHLER und J.-P.FLEURY, Tetrahedron 27, 3171 (1971)
81) P.S.PORTOGHESE und D.L.LATTIN und V.G.TELANG, J. Heterocycl. Chem. 8, 993 (1971)
82) P.S.PORTOGHESE und D.L.LATTIN, J. Heterocycl. Chem. 9, 395 (1972)
83) P.S.PORTOGHESE und D.T.SEPP, Tetrahedron 29, 2253 (1973)
84) R.J.SCHULTZ, W.H.STAAS und L.A.SPURLOCK, J. Org. Chem. 38(18), 3091 (1973)
85) J.C.JAGT und A.M.VAN LEUSEN, J. Org. Chem. 39(4), 564 (1974)
86) M.S.RAASCH, J. Org. Chem. 40(2), 161 (1975)
87) K. REHSE und D.FREDRICH, Tetrahedron Lett. 41, 3513 (1975)
88) W.D.EMMONS und A.S.PAGANO, J. Amer. Chem. Soc. 77, 89 (1955)
89) G.KROW, R.RODEBAUGH und J.MARAKOWSKI, Tetrahedron Lett. 21, 1899 (1973)

90) H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI und D.H.WILLIAMS, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Hrg.: J.C.P.Schwarz, Holden-Day, Inc., San Francisco (1967)
91) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. VII/2a, S. 933, Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
92) S.J.CRISTOL, J.R.DOUGLASS und J.S.MEEK, J. Amer. Chem. Soc. 73, 816 (1951)
93) B.J.CALVERT und J.D.HOBSON, J. Chem. Soc. 5378 (1964)
94) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 941, Thieme-Verlag, Stuttgart 1957
95) R.E.PARKER und N.S.ISAACS, Chem.Rev. 59, 737 (1959)
96) H.KWART und W.G.VOSBURGH, J. Amer. Chem. Soc. 76, 5400 (1954)
97) H.STETTER, J.SCHÄFER und K.DIEMINGER, Chem. Ber. 91, 598 (1958)
98) K.B.WIBERG, B.R.LOWRY und B.J.NIST, J. Amer. Chem. Soc. 84, 1594 (1962)
99) R.C.BRIDEN, E.E.SMISSMAN und M.W.CREESE, J. Pharm. Sci. 57, 1523 (1968)
P.G.GASSMAN und F.V.ZALAR, Tetrahedron Lett. 44, 3251 (1964)
100) M.F.GROSTIC, R.J.WNUK und F.A. MACKELLAR, J.Amer. Chem. Soc. 88, 4664 (1966)
101) E.BREITMAIER und W.VOELTER, ^{13}C-NMR-Spectroscopy, Hrg.: Hans F.Ebel, Verlag Chemie, Weinheim 1974
102) T.CLERC, E.PRETSCH und S.STERNHELL, Methoden der Analyse in der Chemie, Bd. 16, ^{13}C-Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973
103) H.SUHR, Anwendungen in der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, 8.Aufl., S.159, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg - New York (1965)
104) E.W.C.WONG und C.C.LEE, Can.J.Chem. 42, 1245 (1964)
105) T.WEYGAND, W.STEGLICH,I.LENGYEL, F.FRAUNBERGER, A.MAIERHOFER und W.OETTMAIER, Chem. Ber. 99, 1944 (1966)
106) O.JACOBSEN, Liebigs Ann. Chem. 157, 243 (1871)
107) H.ULRICH, B.TUCKER und A.A.R.SAYIGH, J. Org. Chem. 33, 2887 (1968)
108) A.J.HILL und W.M.DEGNAN, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1595 (1940)

109) S.IRWIN, Psychopharmacologica 13, 222 (1968)
110) D.E.S.CAMPBELL und W.RICHTER, Acta Pharmacol. et Toxicol. 25, 345 (1967)
111) V.G.VERNIER, H.M.HANSON und C.A.STONE, in 'Psychosomatic Medicine', 683 - 690, Hrg.: H.H.Nodine, J.H.Moyer, Lea + Febinger, Philadelphia (1962)
112) B.RUBIN, M.H.MALONE, M.H.WAUGH und J.C.BURKE, J.Pharmacol. Exp.Ther. 120, 125 (1957)
113) E.SIEGMUND, R.CADMUS und GO LU, Proc.Soc.Exper.Biol. 95, 729 (1957)
114) E.A.SWINYARD, W.C.BROWN und L.S.GOODMAN, J.Pharmacol.Exp. 106), 319 (1952)
115) G.M.EVERETT, L.E.BLOCKUS und I.M.SHEPPERD, Science 124, 79 (1956)
116) H.SCHULTE-SIENBECK, Dissertation FU Berlin 1975
117) W.KEHR, A.CARLSSON und M.LINDQVIST, Advances in Neurology 9, 185 -195, Hrg.: D.B.Calne, T.N.Chase und A.Barbeau, Raven Press, New York 1975
118) A.CARLSSON und M.LINDQVIST, J. Neural Transmission 33,23 (1972)
119) W.KEHR, A.CARLSSON und M.LINDQVIST, Arch. Pharmacol. 274, 274 (1972)
120) A.CARLSSON, J.N.DAVIS, W.KEHR, M.LINDQVIST und C.V.ATACK, Arch. Pharmacol. 275, 153 (1972)
121) U.S.UDENFRIEND, P.ZALTMANN-NIRENBERG und T.NAGATSU, Biochem. Pharmacol. 14, 837 (1965)

Lebenslauf

22.Dezember 1946	in Berlin geboren
Eltern	Erwin und Berta Timmler geb.Stiller
1953 - 1955	Volksschule II in München
1955 - 1960	17.Grundschule, Berlin - Friedenau
1960 - 1966	Paul-Natorp-Schule, Berlin-Friedenau
1. und 2. März 1966	Reifeprüfung
1966 - 1967	Pharmazeutisches Praktikum im Städtischen Krankenhaus Moabit
1967 - 1968	Pharmazeutisches Praktikum in der Schiller-Apotheke in Berlin
22.März 1968	Pharmazeutische Vorprüfung
SS 1968 - WS 1971	Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
19.April 1971	Pharmazeutische Prüfung in Berlin
Oktober 1971	Beginn der vorliegenden Dissertation
1.Oktober 1971 - 30.September 1976	Wissenschaftliche Assistentin am FB Pharmazie der FU Berlin
22.Oktober 1971	Approbation als Apotheker
14.Dezember 1973	Verheiratung mit Hans-Ulrich Fredrich

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30